

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

---

Scuola di Scienze  
Corso di Laurea in Fisica

## Adroterapia: principi e applicazioni

Relatore:  
Prof. Giuseppe Baldazzi

Presentata da:  
Riccardo Ridolfi

Sessione II  
Anno Accademico 2014/2015



*«At Los Alamos, we had been working on one thing, and that was to kill people. When that became crystallized in my mind by the use of the atomic bomb at Hiroshima, it was a temptation, to salvage what was left of my conscience, I suppose, and think about saving people instead of killing them. Because one could hurt people with protons, one could probably help them too.»*

*Bob Wilson*





## Abstract

In adroterapia vengono usati fasci di ioni (protoni e ioni carbonio) per il trattamento di tumori profondi; queste particelle possiedono molti vantaggi rispetto ai fotoni utilizzati nella radioterapia convenzionale. Il profilo dose-profondità di questi ioni è caratterizzato da una bassa dose nel canale di entrata e da un massimo molto pronunciato (picco di Bragg) nei pressi della fine del loro percorso: poiché l'ascissa di tale massimo dipende dall'energia del fascio, essa può essere cambiata semplicemente variando tale parametro. Inoltre, grazie alla carica elettrica posseduta da queste particelle, è possibile controllare sempre meglio anche le restanti due dimensioni riuscendo ad indirizzare il fascio sul target con precisione notevole riuscendo così a risparmiare i tessuti sani e le strutture critiche del nostro organismo.

Mentre la protonterapia, grazie ai quasi cinquanta centri attualmente in funzione, sta diventando uno dei trattamenti standard per la cura dei tumori più difficili, la terapia con ioni carbonio è ancora ristretta a meno di dieci strutture, una delle quali è il CNAO con sede a Pavia. L'utilizzo di ioni carbonio presenta ulteriori vantaggi rispetto ai protoni, tra i quali un picco di Bragg con una larghezza minore e un diverso effetto radiobiologico: ciò rende gli ioni carbonio l'unica opzione praticabile nel trattamento di tumori radioresistenti.

Questo lavoro è una rassegna dei sistemi e dei metodi utilizzati in adroterapia e del loro sviluppo: se ne evince che l'ostacolo maggiore alla diffusione di questa pratica è rappresentato dall'elevato costo del trattamento. La Sezione di Bologna dell'INFN e il Dipartimento di Fisica e Astronomia dell'Università di Bologna possiedono competenze relativamente a diverse tecnologie avanzate, tra cui il progetto per acceleratori "tasca-bili", che potrebbero ridurre drasticamente il costo della terapia.

In tale ambito, la presente tesi costituisce uno studio preliminare alla costituzione di un gruppo di ricerca sull'adroterapia a Bologna in piena collaborazione con altre Sezioni dell'INFN, con le Divisioni di Radioterapia ospedaliera e con altre realtà nazionali ed internazionali.



# Indice

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Introduzione</b>                                      | <b>4</b>  |
| <b>1 Storia</b>  | <b>6</b>  |
| <b>2 Principi fisici</b>                                 | <b>12</b> |
| 2.1 Fotoni . . . . .                                     | 12        |
| 2.2 Neutroni . . . . .                                   | 14        |
| 2.3 Elettroni . . . . .                                  | 14        |
| 2.4 Particelle cariche pesanti . . . . .                 | 15        |
| <b>3 Radiobiologia</b>                                   | <b>20</b> |
| 3.1 La cellula e il ciclo cellulare . . . . .            | 20        |
| 3.2 Le cellule tumorali . . . . .                        | 21        |
| 3.3 Gli effetti delle radiazioni sulle cellule . . . . . | 22        |
| 3.3.1 L'azione indiretta . . . . .                       | 23        |
| 3.3.2 L'azione diretta . . . . .                         | 23        |
| 3.4 LET, RBE, OER . . . . .                              | 24        |
| <b>4 Strumentazione attuale e sviluppi futuri</b>        | <b>32</b> |
| 4.1 Acceleratori . . . . .                               | 32        |
| 4.1.1 Ciclotroni . . . . .                               | 32        |
| 4.1.2 Sincrotroni . . . . .                              | 35        |
| 4.1.3 Confronto . . . . .                                | 37        |
| 4.1.4 Futuri sviluppi . . . . .                          | 38        |
| 4.2 Rivelatori . . . . .                                 | 41        |
| 4.3 Gantries . . . . .                                   | 45        |
| 4.4 La real-time PET . . . . .                           | 48        |
| <b>5 Aspetto medico</b>                                  | <b>54</b> |
| 5.1 Piani di trattamento in adroterapia . . . . .        | 54        |
| 5.2 Patologie attualmente trattate . . . . .             | 56        |

---

|                     |   |           |
|---------------------|---|-----------|
| 5.2.1               | Tumori dell'occhio . . . . .            | 56        |
| 5.2.2               | Tumori del polmone . . . . .            | 57        |
| 5.2.3               | Tumori del fegato . . . . .             | 60        |
| 5.2.4               | Tumori del pancreas . . . . .           | 62        |
| 5.2.5               | Tumori della prostata . . . . .         | 63        |
| 5.3                 | Probabili patologie candidate . . . . . | 64        |
| <b>Conclusioni</b>  |   | <b>68</b> |
| <b>Bibliografia</b> |   | <b>70</b> |

# Introduzione

La radioterapia, insieme alla chirurgia, ha da sempre giocato un ruolo importantissimo nella lotta contro i tumori situati in profondità. Tuttavia essa possiede punti deboli non eliminabili che derivano dalla natura fisica delle particelle utilizzate: i fotoni. A causa del loro profilo dose-profondità, essi rilasciano la massima energia pochi millimetri sotto pelle rendendo difficoltoso il trattamento di tumori profondi. I fotoni inoltre, non potendo essere focalizzati, danneggiano anche i tessuti sani adiacenti al target, facendo aumentare il rischio di danni indesiderati.

L'adroterapia, sebbene meno conosciuta della radioterapia, ha un passato tutt'altro che breve visto che i primi studi risalgono alla fine della Seconda Guerra Mondiale. Nel 1946 Robert Wilson, nel suo celebre lavoro *Radiological Use of Fast Protons*, considerò per primo la possibilità di curare tumori solidi mediante fasci di protoni: il loro profilo è caratterizzato da una bassa dose nel canale di entrata e dal cosiddetto *picco di Bragg*, un massimo molto pronunciato alla fine del loro range. Questo permette di risparmiare gli organi adiacenti al target e di ridurre al minimo la dose depositata sui tessuti sani, due aspetti molto importanti per il successo della terapia.

La sperimentazione in adroterapia continuò anche con ioni pesanti arrivando addirittura all'argon: gli ioni più pesanti dell'idrogeno manifestavano effetti ancora maggiori che permettevano di trattare tumori resistenti alla radioterapia convenzionale. Col passare del tempo ci si accorse che il compromesso migliore era quello di utilizzare ioni carbonio: il loro picco di Bragg risulta essere più efficace e preciso rispetto a quello dei protoni e le loro caratteristiche radiobiologiche permettono loro di danneggiare direttamente la doppia elica del DNA.

Il mio lavoro di tesi vuole essere un'introduzione a questa terapia innovativa, una personale rielaborazione della nascita e della diffusione dell'adroterapia in tutto il mondo, uno scritto che pone l'accento sui vantaggi che essa può portare nella lotta ai tumori ma anche delle problematiche che ancora oggi rallentano il suo sviluppo. Ho cercato di restituire un quadro più completo possibile di tutte le discipline che operano attivamente nell'adroterapia: la fisica nucleare, la fisica degli acceleratori, la radiobiologia e la medicina; ad esse ho dedicato capitoli distinti concepiti però come tappe di un unico percorso.

Nel Capitolo 1 presento una breve storia dell'adroterapia: la sua nascita dalle ricerche

in campo militare, i suoi primi passi in America e il suo sviluppo in Europa fino alle esperienze italiane più recenti. Nel Capitolo 2, dopo un breve excursus sul comportamento dei fotoni, dei neutroni e degli elettroni in un mezzo materiale, introduco l'equazione di Bethe-Bloch per spiegare il particolare comportamento delle particelle cariche (in questo caso ioni). Nel Capitolo 3 il mezzo materiale attraverso il quale transitano le particelle diventa un tessuto complesso, composto da cellule. Gli scenari che si aprono richiedono la conoscenza delle basi della radiobiologia: dopo aver brevemente elencato le differenze principali che contraddistinguono le cellule normali da quelle tumorali, introduco alcune grandezze molto importanti in radiobiologia come LET, RBE e OER; sono proprio tali quantità che descrivono il diverso effetto biologico tra ioni carbonio e protoni. Nel Capitolo 4 descrivo e confronto gli acceleratori e i rivelatori utilizzati in adroterapia accennando anche ai possibili futuri sviluppi. Successivamente illustro uno dei metodi più promettenti per monitorare la dose delivery (dose depositata nei tessuti): la real-time PET. Infine nel Capitolo 5 mi dedico principalmente all'aspetto medico, presentando i risultati ottenuti al NIRS in quasi vent'anni di trattamenti con ioni carbonio cercando di confrontare sempre i risultati ottenuti con quelli della radioterapia convenzionale.

# Capitolo 1

## Storia

Le applicazioni della fisica nucleare e delle particelle sono fondamentali nella medicina moderna e, nel corso del XX secolo, ne hanno influenzato profondamente lo sviluppo. In particolare, la realizzazione di acceleratori di particelle e di rivelatori ha introdotto importanti novità nella diagnosi e nella cura dei tumori.

Era il 1895 quando Wilhelm Conrad Röntgen osservò una strana e penetrante radiazione (raggi X) provenire dal suo tubo a vuoto ed impiegò solo un mese per capire le grandi potenzialità della sua scoperta. Tessuti diversi del corpo umano dovevano avere diverso assorbimento ai raggi X: questa fu l'intuizione alla base della prima radiografia mostrata in figura 1.1.

Nel 1896 Henri Becquerel scoprì la radioattività naturale e, due anni più tardi, il polonio e il radio furono scoperti da Pierre Curie e da Maria Skłodowska Curie. Sebbene gli effetti biologici delle radiazioni ionizzanti non fossero ancora ben conosciuti all'epoca, l'idea di curare i tumori usando queste misteriose radiazioni fu presto realizzata e vennero trattati con successo alcuni tumori superficiali applicando una sorgente radioattiva direttamente a contatto con la pelle [5]. Questi trattamenti pionieristici segnarono la nascita della radioterapia (o *radiation therapy*, RT). Purtroppo però sorse subito un problema che è ancora oggi una delle maggiori sfide nel campo radioterapico: per avere davvero efficacia bisogna fare in modo che la radiazione raggiunga soltanto la massa tumorale, risparmiando il più possibile i tessuti sani circostanti<sup>a</sup>.

La prima applicazione degli acceleratori in medicina risale al 1931, con la costruzione del primo ciclotrone da parte di Ernest Lawrence e Stan Livingston. Ernest e suo fratello John<sup>b</sup> irradiavano i pazienti affetti da tumori alle ghiandole salivari usando fasci di neutroni prodotti dalla collisione di deutoni accelerati fino a 5 MeV con un bersaglio di berillio (figura 1.1). Dato che tali neutroni producono frammenti nucleari, questi trattamenti possono essere considerati il primo utilizzo di ioni per la cura del cancro.

---

<sup>a</sup>Come si vedrà più avanti questo è il cosiddetto *sparing* degli organi a rischio (OAR)

<sup>b</sup>John Lawrence, medico, ebbe l'idea di iniettare nei malati di leucemia il  $^{32}\text{P}$ , un isotopo del fosforo emettitore  $\beta^-$ , creato proprio con il ciclotrone. Egli è considerato il fondatore della medicina nucleare.

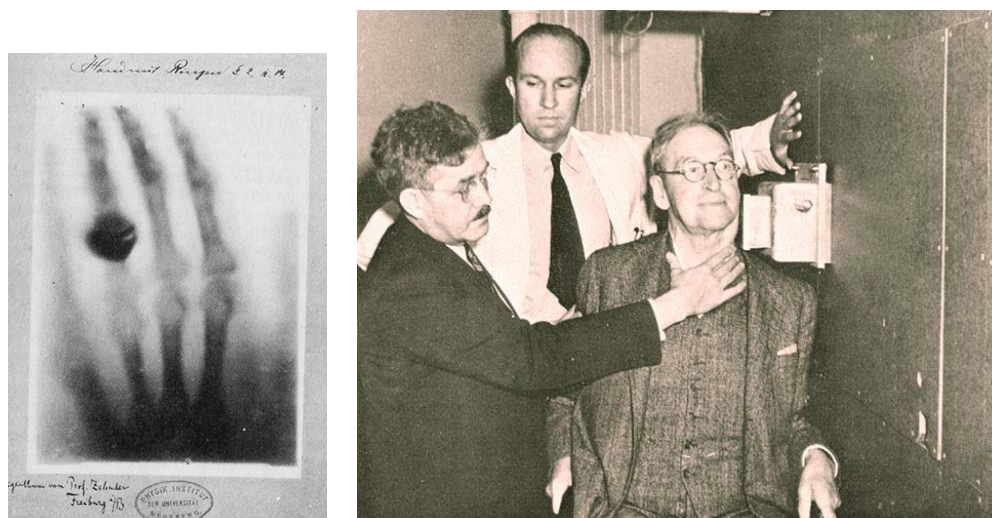


Figura 1.1: La radiografia della mano della moglie di W. C. Röntgen: è la prima immagine a raggi X della storia (a sinistra). Ernest e John Lawrence realizzano uno dei primi trattamenti di tumore alle ghiandole salivari usando uno dei primi ciclotroni nel 1936 (a destra).

L'idea di curare tumori usando particelle cariche si affaccia per la prima volta nel 1946 grazie a Robert Wilson con la pubblicazione del suo famosissimo articolo *Radiological Use of Fast Protons*. Egli era stato chiamato dall'Università di Harvard nello stesso anno per guidare il team che avrebbe dovuto progettare e costruire il nuovo ciclotrone da 160 MeV; per questo Wilson passò un anno a Berkeley, collaborando con Ernest Lawrence (suo maestro già dagli anni Trenta). Fu proprio da questo lavoro che nacque l'idea dell'adroterapia<sup>c</sup> (o *ion beam therapy*, IBT): durante gli studi per lo schermaggio del ciclotrone, Wilson si accorse che i protoni nella materia rilasciavano energia in un modo totalmente differente rispetto ad un fascio di raggi X [2].

Si supponga di bombardare un tessuto con un fascio di protoni: durante il loro percorso essi rimuoveranno gli elettroni dalle molecole, ionizzandole mentre rallentano. Il massimo numero di ionizzazioni per unità di lunghezza si posiziona così alla fine del percorso nel tessuto, dando luogo al cosiddetto *picco di Bragg*<sup>d</sup>. L'ascissa del picco, come si può vedere nella figura 1.2 è dipendente dall'energia del fascio e può quindi essere facilmente modificata. Dopo un periodo di sperimentazione, nel 1954 iniziarono a Berkeley le terapie sugli esseri umani sotto la guida di Cornelius Tobias, un giovane fisico ungherese che collaborò per molto tempo con i fratelli Lawrence.

Il primo caso trattato fu un tumore al seno con metastasi: il piano di trattamento

<sup>c</sup>Il termine *adroterapia* fu coniato da Ugo Amaldi nel 1992 per cercare di raccogliere sotto un unico termine tutte le terapie non convenzionali con protoni, elio, carbonio, neutroni e pioni.

<sup>d</sup>William Henry Bragg, fisico inglese, fu il primo a studiare il rilascio di energia di particelle alfa nella materia nel 1904.



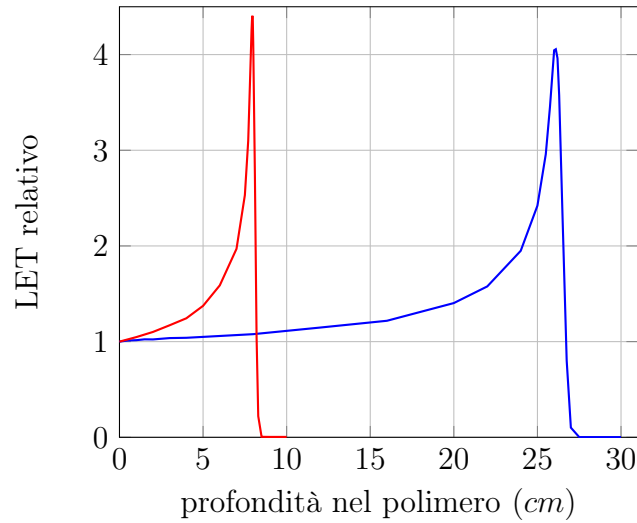


Figura 1.2: Andamento dell'energia depositata da due fasci di protoni di  $E = 103 \text{ MeV}$  (rosso) e  $E = 205 \text{ MeV}$  (blu) in funzione della distanza in un polimero ad alta densità (Dati del NASA Space Radiation Laboratory) [19].

prevedeva l'irradiazione dell'ipofisi sfruttando l'ormone-sensibilità<sup>e</sup> di tale tumore.

L'ipofisi fu un obiettivo naturale per i primi trattamenti: infatti essa era facilmente localizzabile già all'epoca grazie alle radiografie e il tumore al seno poteva essere rimosso chirurgicamente. Tra il 1954 e il 1974 vennero trattati quasi 1000 tumori di questo tipo con una percentuale di successo superiore al 50%. Il secondo centro di ricerca che iniziò i trattamenti con fasci di ioni nel 1957 fu il Gustaf Werner Institute ad Uppsala, in Svezia, diretto da Börje Larsson. Tuttavia la facility che più di tutti accelerò il processo di affermazione della IBT fu il ciclotrone montato nel 1949 ad Harvard: esso divenne la prima macchina a trattare un tumore maligno al cervello [2]. In figura 1.3 si può apprezzare la statistica completa di tutti i trattamenti adroterapici fino alla fine del 2013 [26]. Di particolare interesse sono i tumori oculari come i melanomi uveali<sup>f</sup>: il *tasso di controllo locale*<sup>g</sup> a cinque anni è, in questo caso, superiore al 95% e più dell'80% dei pazienti mantiene perfettamente la vista.

<sup>e</sup>Gli ormoni sono molecole prodotte nell'organismo da ghiandole appartenenti al sistema endocrino. Sono prodotti in risposta a un meccanismo di controllo, e regolano l'attività di organi specifici, anche distanti da quello in cui l'ormone è stato prodotto perché si diffondono attraverso il circolo sanguigno. La crescita di alcuni tumori al seno o alla prostata è stimolata da ormoni come gli estrogeni o gli androgeni [1].

<sup>f</sup>Il melanoma uveale è il più frequente tumore maligno primitivo dell'occhio nell'adulto, si contano fino a 7 nuovi casi all'anno per ogni milione di abitanti. Esso può metastatizzare anche dopo vent'anni dalla diagnosi iniziale [1].

<sup>g</sup>Per tasso di controllo locale si intende la frazione di pazienti che, dopo un certo periodo, non mostrano alcun segno di ricrescita del tumore trattato.

## Particle Therapy Patient Statistics (per end of 2013)

| COUNTRY      | WHERE SITE                        | PARTICLE | FIRST (-LAST) PATIENT | PATIENT TOTAL | DATE OF TOTAL |                    |
|--------------|-----------------------------------|----------|-----------------------|---------------|---------------|--------------------|
| Belgium      | Louvain-la-Neuve                  | p        | 1991 (-1993)          | 21            | 1993          | ocular tumors only |
| Canada       | Vancouver (TRIUMF)                | $\pi^-$  | 1979 (-1994)          | 367           | 1994          | ocular tumors only |
| Canada       | Vancouver (TRIUMF)                | p        | 1995                  | 175           | Dec-13        | ocular tumors only |
| Czech Rep.   | Prag (PTCGZ)                      | p        | 2012                  | 140           | Dec-13        |                    |
| China        | Wanjie (WPTC)                     | p        | 2004                  | 1078          | Dec-13        |                    |
| China        | Lanzhou                           | C ion    | 2006                  | 213           | Dec-13        |                    |
| England      | Clatterbridge                     | p        | 1989                  | 2446          | Dec-13        | ocular tumors only |
| France       | Nice (CAL)                        | p        | 1991                  | 4936          | Dec-13        | ocular tumors only |
| France       | Orsay (CPO)                       | p        | 1991                  | 6432          | Dec-13        | 5082 ocular tumors |
| Germany      | Darmstadt (GSI)                   | C-ion    | 1997 (-2009)          | 440           | 2009          |                    |
| Germany      | Berlin (HMI)                      | p        | 1998                  | 2312          | Dec-13        | ocular tumors only |
| Germany      | Munich (RPTC)                     | p        | 2009                  | 1811          | Dec-13        |                    |
| Germany      | HIT, Heidelberg                   | C ion    | 2009                  | 1368          | Dec-13        |                    |
| Germany      | HIT, Heidelberg                   | p        | 2009                  | 503           | Dec-13        |                    |
| Germany      | WPE, Essen                        | p        | 2013                  | 32            | Dec-13        |                    |
| Italy        | Catania (INFN-LNS)                | p        | 2002                  | 293           | Nov-12        | ocular tumors only |
| Italy        | Pavia (CNAO)                      | p        | 2011                  | 76            | Dec-13        |                    |
| Italy        | Pavia (CNAO)                      | C ion    | 2012                  | 105           | Dec-13        |                    |
| Japan        | Chiba                             | p        | 1979 (-2002)          | 145           | 2002          | ocular tumors only |
| Japan        | Tsukuba (PMRC, 1)                 | p        | 1983 (-2000)          | 700           | 2000          |                    |
| Japan        | Chiba (HIMAC)                     | C ion    | 1994                  | 8073          | Dec-13        | 377 with scanning  |
| Japan        | Kashiwa (NCC)                     | p        | 1998                  | 1226          | Mar-13        |                    |
| Japan        | Hyogo (HIBMC)                     | p        | 2001                  | 4223          | Dec-13        |                    |
| Japan        | Hyogo (HIBMC)                     | C ion    | 2002                  | 1935          | Dec-13        |                    |
| Japan        | WERC                              | p        | 2002 (-2009)          | 62            | 2009          |                    |
| Japan        | Tsukuba (PMRC, 2)                 | p        | 2001                  | 2967          | Dec-13        |                    |
| Japan        | Shizuoka                          | p        | 2003                  | 1590          | Dec-13        |                    |
| Japan        | Koriyama-City                     | p        | 2008                  | 2306          | Dec-13        |                    |
| Japan        | Gunma                             | C ion    | 2010                  | 985           | Dec-13        |                    |
| Japan        | Ibusuki (MMRI)                    | p        | 2011                  | 919           | Dec-13        |                    |
| Japan        | Fukui City (Prefectural Hospital) | p        | 2011                  | 428           | Dec-13        |                    |
| Japan        | Nagoya PTC, Nagoya, Aichi         | p        | 2013                  | 199           | Dec-13        |                    |
| Japan        | Tosu (Saga-HIMAT)                 | p        | 2013                  | 62            | Dec-13        |                    |
| Poland       | Krakow                            | p        | 2011                  | 39            | Dec-13        | ocular tumors only |
| Russia       | Dubna (1)                         | p        | 1967 (-1996)          | 124           | 1996          |                    |
| Russia       | Moscow (ITEP)                     | p        | 1969                  | 4320          | Dec-13        |                    |
| Russia       | St. Petersburg                    | p        | 1975                  | 1386          | Dec-12        |                    |
| Russia       | Dubna (JINR, 2)                   | p        | 1999                  | 995           | Dec-13        |                    |
| South Africa | iThemba LABS                      | p        | 1993                  | 521           | Dec-13        |                    |
| South Korea  | Ilisan, Seoul (NCCR)              | p        | 2007                  | 1266          | Dec-13        |                    |
| Sweden       | Uppsala (1)                       | p        | 1957 (-1976)          | 73            | 1976          |                    |
| Sweden       | Uppsala (2)                       | p        | 1989                  | 1356          | Dec-13        |                    |
| Switzerland  | Villigen PSI (Piontron)           | $\pi^-$  | 1980 (-1993)          | 503           | 1993          |                    |
| Switzerland  | Villigen PSI (OPTIS 1)            | p        | 1984 (-2010)          | 5458          | 2010          | ocular tumors only |
| Switzerland  | Villigen-PSI, incl OPTIS2         | p        | 1996                  | 1581          | Dec-13        | 695 ocular tumors  |
| USA, CA.     | Berkeley 184                      | p        | 1954 (-1957)          | 30            | 1957          |                    |
| USA, CA.     | Berkeley                          | He       | 1957 (-1992)          | 2054          | 1992          |                    |
| USA, NM.     | Los Alamos                        | $\pi^-$  | 1974 (-1982)          | 230           | 1982          |                    |
| USA, CA.     | Berkeley                          | ions     | 1975 (-1992)          | 433           | 1992          |                    |
| USA, MA.     | Harvard (HCL)                     | p        | 1961 (-2002)          | 9116          | 2002          |                    |
| USA, CA.     | Loma Linda (LLUMC)                | p        | 1990                  | 17829         | Dec-13        |                    |
| IN., USA     | Bloomington (MPRI, 1)             | p        | 1993 (-1999)          | 34            | 1999          | ocular tumors only |
| USA, CA.     | UCSF - CNL                        | p        | 1994                  | 1621          | Dec-13        | ocular tumors only |
| USA, MA.     | Boston (NPTC)                     | p        | 2001                  | 7345          | Dec-13        |                    |
| USA, IN.     | Bloomington (IU Health PTC)       | p        | 2004                  | 1927          | Dec-13        |                    |
| USA, TX.     | Houston (MD Anderson)             | p        | 2006                  | 4746          | Dec-13        |                    |
| USA, FL.     | Jacksonville (UFPTI)              | p        | 2006                  | 5085          | Dec-13        |                    |
| USA, OK.     | Oklahoma City (ProCure PTC)       | p        | 2009                  | 1364          | Dec-13        |                    |
| USA, PA.     | Philadelphia (UPenn)              | p        | 2010                  | 1750          | Dec-13        |                    |
| USA, IL.     | CDH Warrenville                   | p        | 2010                  | 1329          | Dec-13        |                    |
| USA, VA.     | Hampton (HUPTI)                   | p        | 2010                  | 767           | Dec-13        |                    |
| USA, NY.     | New Jersey (ProCure PTC)          | p        | 2012                  | 512           | Dec-13        |                    |
| USA, WA      | Seattle (SCCA ProCure PTC)        | p        | 2013                  | 86            | Dec-13        |                    |
| USA, MO.     | St. Louis (S. Lee King PTC)       | p        | 2013                  | 1             | Dec-13        |                    |

Total for all facilities (in operation and out of operation):

2054 He  
1100 pions  
13119 C-ions  
433 other ions  
105743 protons  
**122449 Grand Total**

Figura 1.3: Patient Statistics del PTCOG.

Altri due tipi di tumore classicamente trattati con l'adroterapia sono i cordinomi<sup>h</sup> e i condrosarcomi<sup>i</sup>. Anche in questo caso il tasso di controllo locale a cinque anni è rispettivamente 80% e 95% mentre con i raggi X è solamente del 40%.

Questi ed altri risultati convinsero molti oncologi della superiorità della IBT rispetto alla RT; soprattutto nel trattamento di tumori pediatrici (visto il minor rischio di provocare danni che potrebbero portare a cancerogenesi indotta) o vicini ad organi a rischio<sup>j</sup>.

L'evoluzione dell'adroterapia non fu un processo che riguardò solo gli USA. Dagli anni '80 furono costruiti molti centri anche in Giappone: all'Università di Tsukuba dal 1983 al 2000 sono stati trattati quasi 700 pazienti. Ad oggi il Giappone può vantare ben tredici centri perfettamente operativi, quattro dei quali trattano i pazienti usando ioni carbonio<sup>k</sup>.

Anche l'Italia occupa una posizione lusinghiera per quanto riguarda la IBT: sono infatti presenti tre centri sul territorio nazionale:

- CATANA (*Centro di AdroTerapia ed Applicazioni Nucleari Avanzate*) tratta esclusivamente tumori oculari, ha sede presso i LNS a Catania e pertanto è attivo solo alcune settimane all'anno;
- CNAO (*Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica*) ha sede a Pavia, dispone di un sincrotrone e tratta molti tipi di tumore dal 2011, soprattutto con ioni carbonio;
- *Centro di Protonterapia* a Trento dispone di due camere rotanti (*gantries*) che permettono di regolare l'angolo di entrata del fascio. Il primo paziente è stato trattato a ottobre 2014.

Dalla breve storia che precede si nota che lo sviluppo e la diffusione di questa terapia innovativa non sono stati affatto veloci. Ciò è imputabile principalmente a due fattori: lo spazio necessario ed il costo. Per la RT di tumori profondi vengono utilizzati elettroni accelerati fino a 10 MeV; i protoni devono essere invece portati a un'energia superiore ai 200 MeV, tenendo conto anche della differenza di massa (0.5 MeV per gli elettroni e circa 1 GeV per i protoni). Per queste ragioni i ciclotroni e i sincrotroni sono molto più costosi e molto più grandi dei LINAC (LINear ACcelerator) utilizzati nella radioterapia convenzionale [2].

Oggi i vantaggi della IBT sono riconosciuti dalla maggioranza degli oncologi; altri radioterapisti sostengono invece che i maggiori costi (2 - 3 volte più alti della terapia

---

<sup>h</sup>Il *cordoma* è un raro tumore maligno del tessuto osseo che si sviluppa principalmente nello scheletro assiale. Le recidive locali dopo la chirurgia sono abbastanza frequenti [1].

<sup>i</sup>Con il termine *condrosarcoma* vengono indicati diversi tipi di tumore che prendono il via dalle cellule della cartilagine [1].

<sup>j</sup>Delle patologie trattabili oggi con la IBT si parlerà nel Capitolo 5

<sup>k</sup>Per una descrizione dettagliata delle caratteristiche e dei vantaggi degli ioni carbonio si rimanda al Capitolo 3.

convenzionale) non possono essere giustificati dai risultati clinici perché ancora in numero esiguo. Sicuramente con l'aumentare del numero dei pazienti trattati, che sta crescendo ad un tasso dell'8% all'anno, e quindi investendo di più sull'adroterapia, si potrà dirimere anche questa difficile questione.

# Capitolo 2

## Principi fisici

Per comprendere i vantaggi dell'adroterapia nella lotta contro il cancro, bisogna innanzitutto analizzare le profonde differenze tra le particelle usate nelle varie terapie. In questo Capitolo si mostrano le interazioni più importanti per i fotoni, per i neutroni, per gli elettroni e per le particelle cariche con un mezzo materiale, con particolare attenzione all'ultimo caso.

### 2.1 Fotoni

Il comportamento dei fotoni nella materia è radicalmente diverso da quello dei protoni o degli ioni a cui siamo interessati a causa delle profonde differenze che dividono questi due tipi di particelle. Infatti i fotoni sono privi di carica elettrica e sono pertanto impossibilitati ad interagire tramite le collisioni anelastiche con gli elettroni atomici, tratto caratteristico delle particelle cariche. Le principali interazioni dei raggi X e  $\gamma$  sono quindi [20]:

- effetto fotoelettrico;
- scattering Compton (inclusi gli scattering Thomson e Rayleigh);
- produzione di coppie.

L'*effetto fotoelettrico* è l'interazione predominante dei raggi X ad energie inferiori a 0.5 MeV. Esso avviene quando l'energia del fotone è interamente ceduta all'elettrone che è solitamente nelle shell atomiche più interne. L'atomo che perde l'elettrone può diseccitarsi rilasciandone altri più debolmente legati; un elettrone di una shell più esterna può riempire la lacuna emettendo una radiazione-X caratteristica. Quest'ultima può successivamente interagire ed essere assorbita dal mezzo.

Lo *scattering Compton* è predominante ad energie comprese tra i 0.5 MeV e i 5 MeV. In tale interazione il fotone con energia  $E_{\text{in}}$  collide con un elettrone libero (poiché però

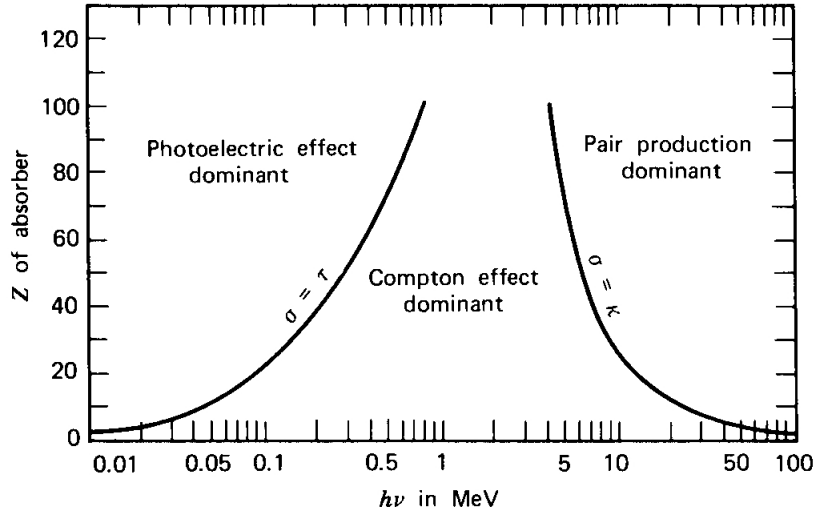


Figura 2.1: Il grafico mostra l'importanza relativa dell'effetto fotoelettrico, dell'effetto Compton e della produzione di coppie in diversi mezzi assorbenti ( $Z$ ) e a diverse energie.

nella materia gli elettroni sono legati, nel discorso che segue si tratteranno elettroni delle shell più esterne). Il risultato è un fotone di energia minore  $E_{\text{out}}$  e un elettrone che rincula con un angolo di scattering dipendente dall'energia cinetica acquisita. Successivamente l'elettrone è espulso dall'atomo che rimane in uno stato instabile (ionizzazione).

Ad energie superiori ai 1.022 MeV i fotoni possono essere convertiti in coppie elettrone-positrone tramite la cosiddetta *produzione di coppie*. I positroni possono poi annichilarsi con altri elettroni e dar luogo a due fotoni antiparalleli che potranno a loro volta dar luogo ai fenomeni appena descritti.

Queste interazioni forniscono due importanti informazioni riguardo al comportamento dei fotoni nella materia: in primo luogo essi sono molto più penetranti rispetto alle particelle cariche, dato che la sezione d'urto degli eventi descritti è molto più piccola di quella dello scattering delle particelle cariche con gli elettroni atomici; in secondo luogo un fascio di fotoni non si degrada in energia mano a mano che attraversa la materia ma si attenua solamente in intensità. Questo è dovuto al fatto che i tre processi rimuovono totalmente il fotone interagente dal fascio; quindi i fotoni che passano attraverso non hanno subito alcuna interazione e hanno perciò mantenuto la loro energia.

Può essere infatti mostrato che l'attenuazione di un fascio di fotoni è esponenziale rispetto allo spessore attraversato e può essere scritta come

$$I(x) = I_0 e^{-\mu x}$$

dove  $I_0$  è l'intensità del fascio incidente,  $x$  è lo spessore del mezzo e  $\mu$  è il coefficiente di assorbimento, quantità caratteristica del mezzo in questione.

## 2.2 Neutroni

I neutroni, essendo elettricamente neutri come i fotoni, non sono soggetti ad interazioni coulombiane con gli elettroni e con i nuclei nella materia; ma, a differenza dei fotoni, essi possono interagire con i nuclei tramite la forza nucleare forte. Tuttavia, a causa del corto raggio di questa forza, sono possibili interazioni solo a distanze dell'ordine dei  $10^{-13}$  cm, estremamente improbabili considerando lo spazio vuoto presente nella materia ordinaria: la piccola sezione d'urto di tali eventi rende il neutrone una particella molto penetrante [20].

Quando i neutroni interagiscono vanno incontro ad una lunga serie di processi nucleari che dipendono dalla loro energia. Tra questi i più importanti sono:

- *Scattering elastico con i nuclei*, la principale interazione dei neutroni con energia dell'ordine del MeV;
- *Scattering anelastico*, reazione in cui il nucleo rimane in uno stato eccitato e può decadere in un secondo tempo tramite decadimento  $\gamma$  o in altri modi. Per sperimentare una tale reazione, il neutrone deve avere un'energia superiore al MeV.

## 2.3 Elettroni

A differenza dei primi due tipi di particelle, gli elettroni, possedendo carica elettrica, perdono energia per collisioni coulombiane quando attraversano la materia; tuttavia, a causa della loro piccola massa, sorge anche un altro meccanismo di dissipazione. E' la cosiddetta *bremsstrahlung*, ovvero la "radiazione di frenamento" dovuta allo scattering in un campo elettrico generato da un nucleo. Classicamente essa può essere spiegata come la radiazione dovuta all'accelerazione dell'elettrone quando esso viene deviato dalla sua traiettoria dall'attrazione coulombiana del nucleo. Per energie di pochi MeV questo processo è quasi trascurabile ma già a qualche decina di MeV esso diviene predominante. Quindi la perdita totale di energia degli elettroni è data dalla somma di due contributi [20]:

$$\left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{tot}} = \left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{coll}} + \left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{rad}}$$

La *bremsstrahlung* è rilevante solo per particelle leggere come l'elettrone poichè la sezione d'urto  $\sigma \propto (e^2/mc^2)^2$ . Da questa relazione vediamo che già per il muone  $\mu$  ( $m = 106 \text{ MeV}$ ), la particella immediatamente più pesante dell'elettrone, il contributo della radiazione di frenamento è abbattuto di un fattore 40000.

## 2.4 Particelle cariche pesanti

Il caso delle particelle cariche pesanti ( $m \gg m_e$ ) è certamente quello di maggiore interesse nella presente discussione. In generale, nel loro passaggio attraverso la materia, tali particelle sono caratterizzate da due fenomeni: (a) perdita di energia e (b) deflessione dalla loro direzione incidente.

Essi sono la diretta conseguenza di due processi a livello subatomico: (a) collisioni anelastiche con gli elettroni atomici del materiale e (b) scattering elastico con i nuclei. Di questi due processi elettromagnetici, le collisioni anelastiche sono praticamente le sole che contribuiscono alla perdita di energia: in tali collisioni viene trasferita energia all'atomo causandone il passaggio ad uno stato eccitato. In ogni interazione la particella del fascio perde una piccolissima quantità della sua energia, tuttavia, grazie al grande numero di eventi per unità di lunghezza, si può apprezzare un effetto consistente anche in un piccolo strato di materiale [20].

Gli scattering elastici con i nuclei non avvengono con la stessa frequenza delle collisioni anelastiche e l'energia persa in queste interazioni è molto più piccola considerando che spesso le masse dei nuclei del mezzo sono grandi se paragonate a quelle delle particelle incidenti.

Le collisioni anelastiche sono di natura statistica e pertanto accadono con una data probabilità quantomeccanica. Tuttavia, poiché il loro numero per unità di lunghezza è molto grande, le fluttuazioni nell'energia persa totale sono piccole e si può a ragione parlare di energia persa media per unità di percorso. Questa quantità, chiamata *stopping power* o semplicemente  $dE/dx$ , fu calcolata inizialmente da Bohr e successivamente da Bethe e Bloch usando la meccanica quantistica. Il calcolo classico di Bohr conduce alla relazione

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi z^2 e^4}{m_e v^2} N_e \ln \frac{\gamma^2 m_e v^3}{ze^2 \bar{v}},$$

mentre il calcolo quantomeccanico porta alla famosa *formula di Bethe-Bloch*:

$$-\frac{dE}{dx} = 2\pi N_a r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left[ \ln \left( \frac{2m_e \gamma^2 v^2 W_{\max}}{I^2} \right) - 2\beta^2 \right]. \quad (2.1)$$

In realtà all'equazione 2.1 vengono aggiunti due termini correttivi [20], la correzione di densità  $\delta$  e la correzione di shell  $C$

$$-\frac{dE}{dx} = 2\pi N_a r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left[ \ln \left( \frac{2m_e \gamma^2 v^2 W_{\max}}{I^2} \right) - 2\beta^2 - \delta - 2\frac{C}{Z} \right], \quad (2.2)$$

dove  $r_e$  è il raggio classico dell'elettrone,  $m_e$  la massa dell'elettrone,  $N_a$  il numero di Avogadro,  $I$  il potenziale medio di eccitazione,  $Z$  il numero atomico del materiale assorbente,  $A$  il numero di massa del materiale assorbente,  $\rho$  la densità del materiale assorbente,  $z$  è la carica della particella incidente in unità di  $e$ ,  $\beta = v/c$  della particella



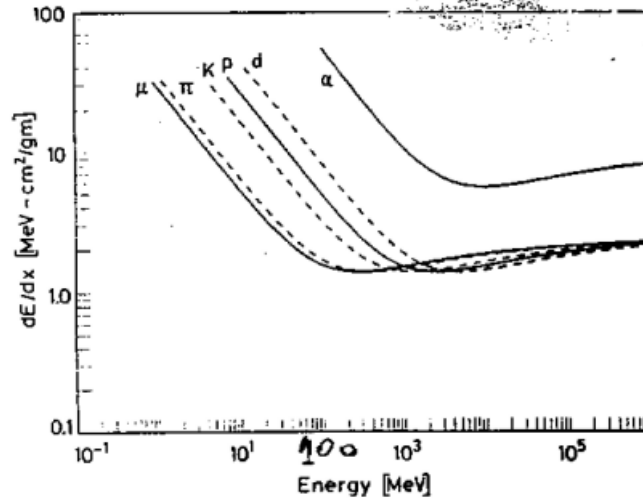


Figura 2.2: Lo stopping power in funzione dell'energia per diversi tipi di particelle. Il valore minimo di  $dE/dx$  è circa lo stesso per particelle con uguale carica elettrica.

incidente,  $\gamma = 1/\sqrt{1 - \beta^2}$ ,  $W_{\max}$  è la massima energia trasferita in una singola collisione e  $\delta$  e  $C$  sono le correzioni di densità e di shell.

Queste correzioni sono importanti, rispettivamente, ad alte e a basse energie. La correzione  $\delta$  tiene conto del fatto che il campo elettrico della particella tende a polarizzare gli atomi lungo il suo percorso: questo effetto diventa significativo quando l'energia della particella cresce e dipende ovviamente anche dalla densità del materiale attraversato, poiché la polarizzazione indotta sarà maggiore nei materiali più densi che non, ad esempio, nei gas.

La correzione di shell  $C$  tiene conto degli effetti che si manifestano quando la velocità della particella è paragonabile o addirittura più piccola di quella degli elettroni atomici. A tali energie infatti, non è più possibile assumere l'elettrone fermo rispetto al fascio incidente e si rende necessaria la correzione alla formula 2.1 che era stata ricavata proprio con questa approssimazione.

L'andamento dello stopping power in funzione dell'energia del fascio è rappresentato in figura 2.2. Qui si può vedere come, ad energie non relativistiche,  $dE/dx$  sia principalmente dominato dal fattore  $1/\beta^2$  e come esso decresca mano a mano che la velocità aumenta. Questo trend subisce un'importante variazione quando  $v \simeq 0.96c$  dove lo stopping power raggiunge un minimo. Dopo questo punto il termine  $1/\beta^2$  rimane sostanzialmente costante e  $dE/dx$  cresce di nuovo per la dipendenza dal logaritmo nella 2.2.

Dalla figura 2.2 è chiaro che una particella carica avrà uno stopping power più grande quando la sua energia cinetica sarà piccola, inoltre essa rallenta mano a mano che penetra nella materia. Di conseguenza la particella rilascerà più energia per unità di lunghezza

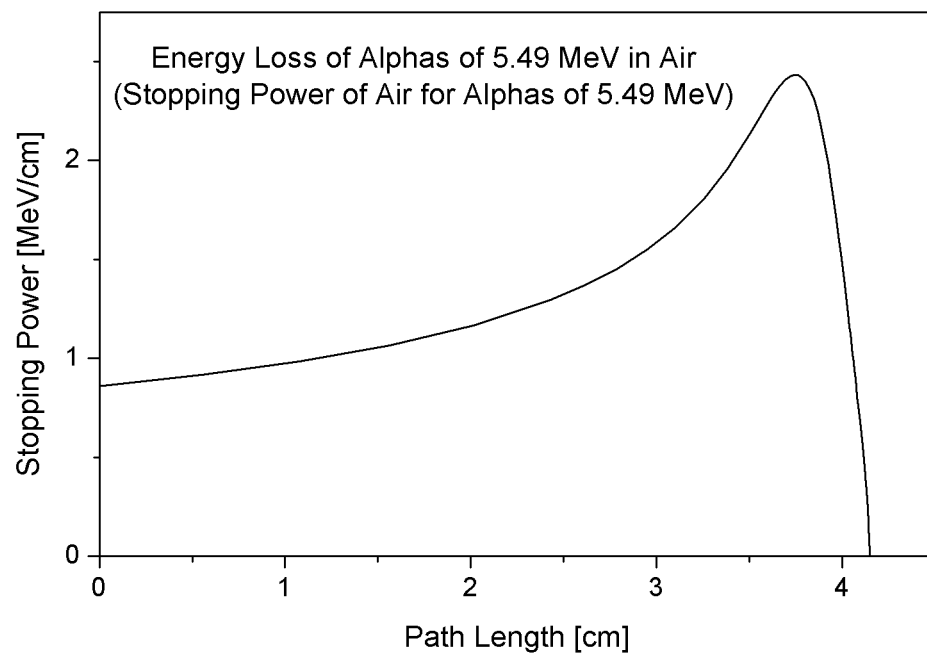


Figura 2.3: Una tipica curva di Bragg che mostra la variazione dello stopping power in funzione dello spessore di materia attraversato.

alla fine del percorso invece che all'inizio; questo effetto è mostrato in figura 2.3 per particelle alfa in aria.

Per ora possiamo quindi dire che le particelle cariche usate in adroterapia sono, a livello teorico, perfettamente controllabili nelle tre dimensioni mentre i fotoni sono poco controllabili in due dimensioni e affatto nella terza [29]. Tuttavia i vantaggi dell'adroterapia non si fermano qui: nel prossimo Capitolo si studierà come il picco di Bragg e le sue conseguenze radiobiologiche possano portare benefici nella terapia contro il cancro.



## Capitolo 3

# Radiobiologia

Dopo aver discusso le leggi fisiche che regolano le interazioni tra particelle cariche e materia dobbiamo introdurre un'altra disciplina molto importante per l'adroterapia: la radiobiologia. Abbiamo infatti l'immediata necessità di convertire il "mezzo assorbente" del precedente Capitolo in qualcosa di più complesso, ad esempio in un tessuto che compone un organismo vivente.

La radiobiologia è la scienza che valuta gli effetti delle radiazioni negli organismi viventi. Nel campo della radioterapia oncologica, essa è la scienza che studia le interazioni tra le radiazioni ionizzanti ed i sistemi viventi e le conseguenze di tali interazioni.

In questo Capitolo, dopo un breve richiamo ad alcuni elementi di biologia cellulare, si descrivono le modalità con le quali le radiazioni danneggiano le cellule e si espongono i concetti basilari della radiobiologia (LET, OER, RBE). Infine si confrontano le varie terapie, studiando in particolare i vantaggi dei protoni e degli ioni carbonio rispetto ai fotoni.

### 3.1 La cellula e il ciclo cellulare

Gli organismi viventi sono costituiti da cellule; esse hanno generalmente tutte una struttura simile, tuttavia si specializzano a seconda della localizzazione del tessuto, e quindi della sua funzione. Negli esseri umani, mediamente, sono presenti approssimativamente ben  $10^{14}$  cellule.

Tutte le informazioni fondamentali per la cellula sono contenute nei *cromosomi*, combinazioni complesse di DNA e proteine (figura 3.1). Essi si trovano all'interno del nucleo cellulare e la loro lunghezza non supera i  $20\ \mu\text{m}$ . Il diametro caratteristico della doppia elica del DNA è invece  $2 - 3\ \text{nm}$ .

Il ciclo cellulare delle cellule eucarioti si divide in diverse fasi di crescita e di maturazione. La fase di crescita e controllo  $G_1$  è seguita dalla sintesi del DNA (fase  $S$ ) e da una seconda fase di controllo  $G_2$  che precede la mitosi  $M$  (cioè la divisione della cellula).

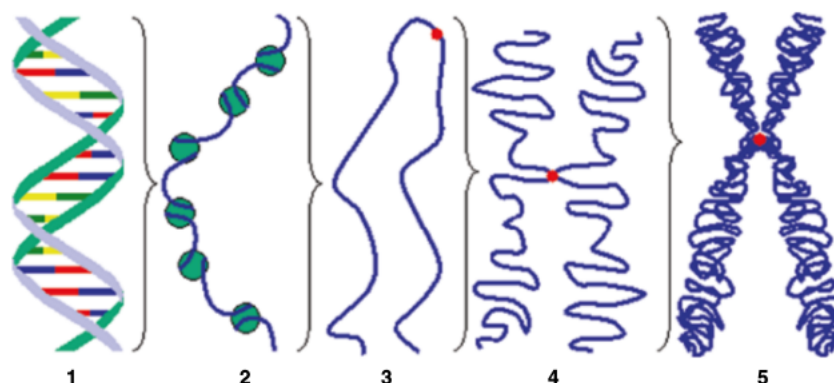


Figura 3.1: La relazione tra il DNA e i cromosomi. (Da sinistra) DNA, DNA più proteine, cromatina, cromatidi, cromosomi. Le molecole di DNA si combinano e danno vita alle proteine, le proteine formano le cromatine, esse si incontrano durante la divisione e diventano cromatidi, essi si combinano per formare i cromosomi [4].

Se l'ambiente cellulare o extracellulare non è favorevole, la cellula può abbandonare il regolare ciclo cellulare ed entrare nel cosiddetto *specialized resting state*  $G_0$ .

La durata delle fasi  $S$ ,  $G_2$ ,  $M$  è praticamente costante per le cellule di una data specie, mentre  $G_1$ ,  $G_0$  possono variare di molto.

I dati sulla sopravvivenza delle singole cellule in stadi differenti del ciclo cellulare (figura 3.2) mostrano che la maggior parte delle cellule sono *più sensibili alle radiazioni* durante la mitosi e la fase  $G_2$ , mentre risultano essere più resistenti durante la fase  $S$  e  $G_1$ . Fissando infatti l'intensità della radiazione, si può osservare che i survival rates nelle fasi  $S$  e  $G_1$  possono essere anche 10 volte quelli nelle fasi  $M$  e  $G_2$  applicando dosi singole molto grandi [30].

## 3.2 Le cellule tumorali

Il tumore è un disordine dovuto alla proliferazione continua di alcune cellule. Questo accade quando la crescita anomala del numero di queste cellule non viene compensata dalla loro normale diminuzione. Tali cellule iniziano poi ad invadere e danneggiare i vari organi dell'organismo. Di seguito si elencano brevemente alcune peculiarità delle cellule tumorali [4]:

- *Immortalità.* La maggior parte delle cellule normali possono replicarsi un numero finito di volte. Al contrario, le cellule tumorali possono dividersi un numero illimitato di volte e dare quindi vita ad un numero teoricamente infinito di cellule.
- *Instabilità genetica e metastasi.* Questo è causato da difetti nel meccanismo di riparo del DNA e nel suo abbinamento. Le cellule cancerose generano cloni che

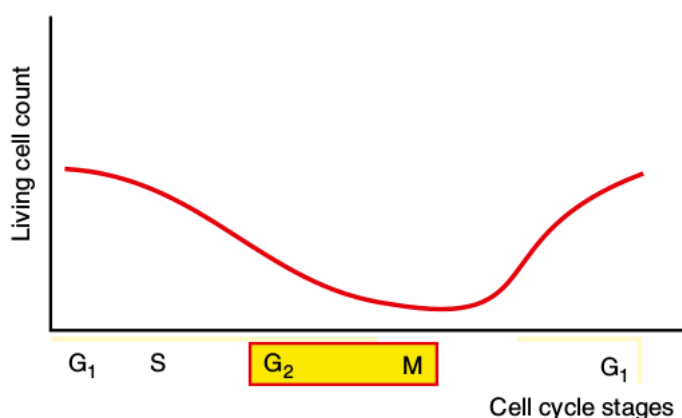


Figura 3.2: Relazione tra fase del ciclo cellulare e survival rate.

rispondono sempre meno al meccanismo di controllo della proliferazione. Contestualmente cresce anche la loro capacità di sopravvivere in ambienti estranei e guadagnano così l'abilità di metastatizzare.

- *Proliferazione incontrollata.* Le cellule tumorali continuano a crescere anche se ciò comporta il consumo di tutto il nutrimento a loro disposizione. Tale processo sostanzialmente finisce quando le cellule uccidono se stesse.

### 3.3 Gli effetti delle radiazioni sulle cellule

Le radiazioni producono danni alle cellule tramite ionizzazione poiché rompono i legami molecolari del materiale lungo il loro percorso. Le cellule viventi sono formate da lunghe catene di proteine ed alcune di queste molecole possono essere spezzate se sottoposte a radiazioni: successivamente esse possono creare altri legami che tuttavia, essendo diversi dai precedenti, devono essere "riparati" perché non funzionanti.

I danni causati dalla radiazione non provocano la morte immediata della cellula cancerosa, che di solito sopravvive almeno fino alla successiva fase di mitosi. In questa fase del ciclo riproduttivo, il danno può bloccare il processo e la cellula va incontro alla cosiddetta "catastrofe mitotica". In un certo senso si potrebbe affermare che il danno al DNA non uccide la cellula, tuttavia può condannarla a morte o bloccarne la divisione. Inoltre, per alcuni tipi di cellule, si può osservare l'*apoptosi*: la cellula attiva un meccanismo di autodistruzione quando percepisce difficoltà per la sua futura sopravvivenza.

La radiazione può provocare danni direttamente o indirettamente: è proprio questa differenza a rendere i protoni e, soprattutto, gli ioni carbonio così efficaci nella lotta contro il cancro.

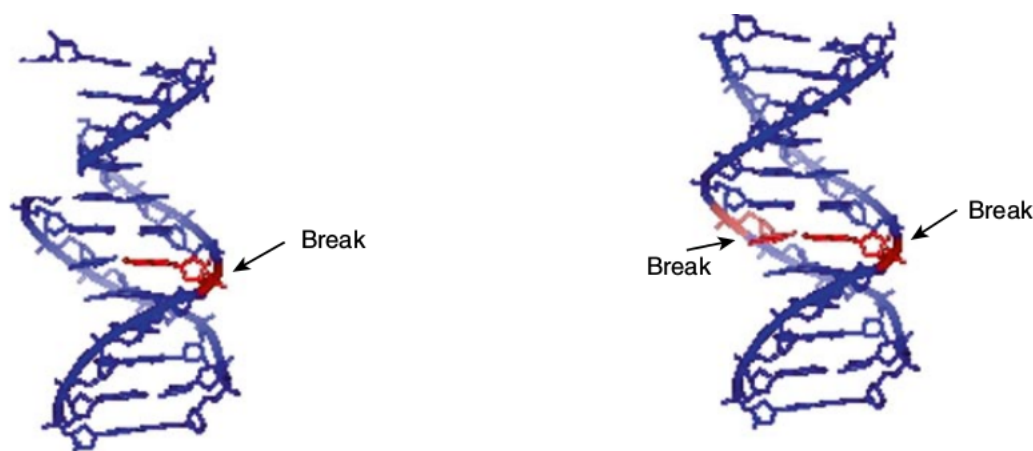


Figura 3.3: Da sinistra: Single Strand Break (SSB) e Double Strand Break (DSB).

### 3.3.1 L'azione indiretta

L'effetto indiretto della radiazione sulle molecole è dovuto alla formazione di *radicali liberi*<sup>a</sup> e dal conseguente danno molecolare causato dall'interazione di questi radicali con il DNA. Poiché il corpo umano è formato da più del 70% di acqua, la formazione di radicali dall'acqua è molto probabile. In particolare quando l'acqua viene esposta alla radiazione si ionizza e si forma così una molecola carica positivamente e un elettrone libero:  $H_2O \rightarrow H_2O^+ + e^-$ . In un secondo momento  $H_2O^+ \rightarrow H^+ + OH$ .

Gli elettroni possono a loro volta interagire con altre molecole d'acqua, portando così alla formazione di  $H_2O^-$  che, successivamente, si trasforma in  $H + OH^-$ . Questi radicali, essendo molto reattivi, possono migrare fino al nucleo danneggiando il DNA [4].

### 3.3.2 L'azione diretta

Come già accennato nella Sezione 3.1, le dimensioni della doppia elica del DNA sono dell'ordine di 2 – 3 nm; se ora si aggiunge l'informazione che le ionizzazioni in questione necessitano di un'energia circa uguale a 20–30 eV, si possono fare importanti osservazioni.

Se una radiazione riesce a depositare almeno 10 eV/nm, cioè 10 keV/ $\mu m$ , sarà capace di creare danno diretto alla doppia elica del DNA rompendone i legami come in figura 3.3; in caso di danno diretto circa l'80% dei danni totali è generato da strand break [5]. Mentre i SSB (*Single Strand Break*) vengono quasi tutti riparati nel giro di qualche ora,

<sup>a</sup>I radicali liberi sono entità molecolari molto reattive aventi vita media di norma brevissima. Essi sono costituiti da un atomo o da una molecola che presenta un elettrone spaiato: tale elettrone rende il radicale estremamente reattivo, in grado di legarsi ad altri radicali o di sottrarre un elettrone ad altre molecole vicine.



Tabella 3.1: Valori LET per vari tipi di radiazione.

| Radiazione      | Energia         | LET relativo ( $keV/\mu m$ ) |
|-----------------|-----------------|------------------------------|
| 250 kV X-ray    | 250 $kV$        | 3                            |
| 3 MV X-ray      | 3 $MV$          | 0.3                          |
| Cobalto 60      | 1.17 – 133 $MV$ | 0.3                          |
| Beta 10 kV      | 10 $kV$         | 2.3                          |
| Beta 1 MV       | 1 $MV$          | 0.25                         |
| Neutroni 2.5 MV | 2.5 $MV$        | 20                           |
| Neutroni 19 MV  | 19 $MV$         | 7                            |
| Protoni 2 MV    | 2 $MV$          | 16                           |
| Elio 5 MV       | 5 $MV$          | 100                          |

i DSB (*Double Strand Break*) si rivelano essere danni permanenti alla cellula, soprattutto se a *cluster*<sup>b</sup>.

### 3.4 LET, RBE, OER

In radiobiologia vengono definite alcune grandezze fisiche che risultano essere molto utili per comprendere a fondo i vantaggi della IBT rispetto alla terapia convenzionale e per tradurre in quantità misurabili gli effetti che sono stati trattati finora.

La dose depositata nel tessuto è la quantità più importante in RT. Essa è definita con il termine di *dose assorbita* (unità di misura Gray [ $Gy$ ]) come l'energia media  $dE$  depositata dalla radiazione ionizzante in un elemento di massa  $dm$

$$D = \frac{dE}{dm} \quad [1Gy = 1J/kg].$$

Un'altra importante quantità è il LET (*Linear Energy Transfer*). Esso è una misura dell'energia depositata da una particella ionizzante mentre attraversa un materiale ed è strettamente legato allo stopping power descritto nella Sezione 2.4. Mentre lo stopping power può essere visto come una proprietà del materiale (vedi equazione 2.2) che descrive l'energia assorbita dalla materia, il LET descrive invece la perdita di energia e quindi il "destino" della particella. Se venissero considerate tutte le energie degli elettroni secondari, il LET, numericamente, diverrebbe uguale allo stopping power [21].

Il LET — generalmente espresso in  $keV/\mu m$  — è stato a lungo visto come il parametro più adatto per descrivere qualitativamente gli effetti biologici dei differenti tipi di radiazioni, tuttavia esso non ha valore costante. Il LET è infatti una funzione della carica e della velocità della radiazione ionizzante, cresce quando la carica aumenta e la

<sup>b</sup>Quando la radiazione rompe molti legami adiacenti nella doppia elica si parla di danno a cluster.

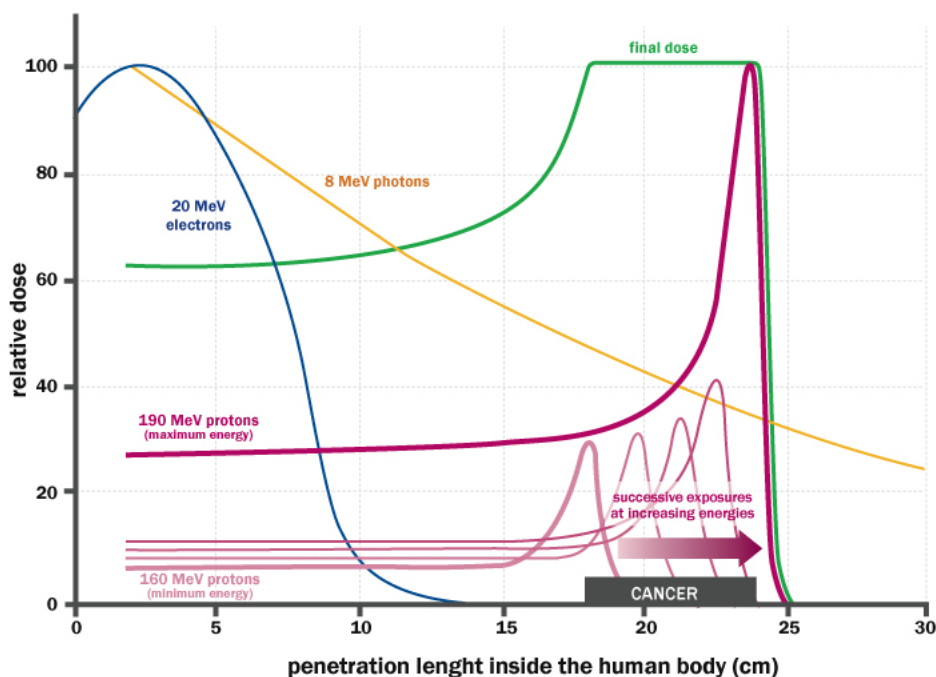


Figura 3.4: Lo Spread Out Bragg Peak (SOBP) è una distribuzione costante di dose (in verde) ottenuta dalla sovrapposizione di molti picchi di Bragg corrispondenti a diverse energie e intensità.

velocità diminuisce. La sua dipendenza dallo spessore del materiale dà il caratteristico picco di Bragg. Una radiazione ha *basso LET* se esso è inferiore ai  $10 \text{ keV}/\mu\text{m}$  che, come già detto, è il valore minimo necessario per poter parlare di danno diretto; una radiazione ha *alto LET* in caso contrario. Il massimo LET per i raggi gamma emessi dal cobalto è approssimativamente  $10 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , per i protoni è  $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$  e per gli ioni più pesanti può essere anche più grande di  $1000 \text{ keV}/\mu\text{m}$ . Altri valori per radiazioni comuni sono riportati in tabella 3.1.

Sia nel caso dei protoni che degli ioni carbonio, la Full Width Half Maximum (FWHM) del picco di Bragg è dell'ordine di pochi millimetri, troppo piccola per poter trattare volumi tumorali che hanno tipicamente le dimensioni dell'ordine del centimetro. Per questa ragione vengono utilizzati molti picchi di Bragg di varie intensità e diversi range in modo da avere una dose piatta in corrispondenza del volume tumorale, il cosiddetto Spread Out Bragg Peak (SOBP) mostrato in figura 3.4. In molti casi i sincrotroni hanno un energy step molto piccolo ( $0.02 \text{ MeV}$  nel caso di CNAO [7]) e ciò si traduce in un range step di  $0.1 \text{ mm}$ . Poiché sarebbe impossibile pensare di trattare un tumore di pochi centimetri con picchi di Bragg ad un passo così piccolo, vengono introdotti nel

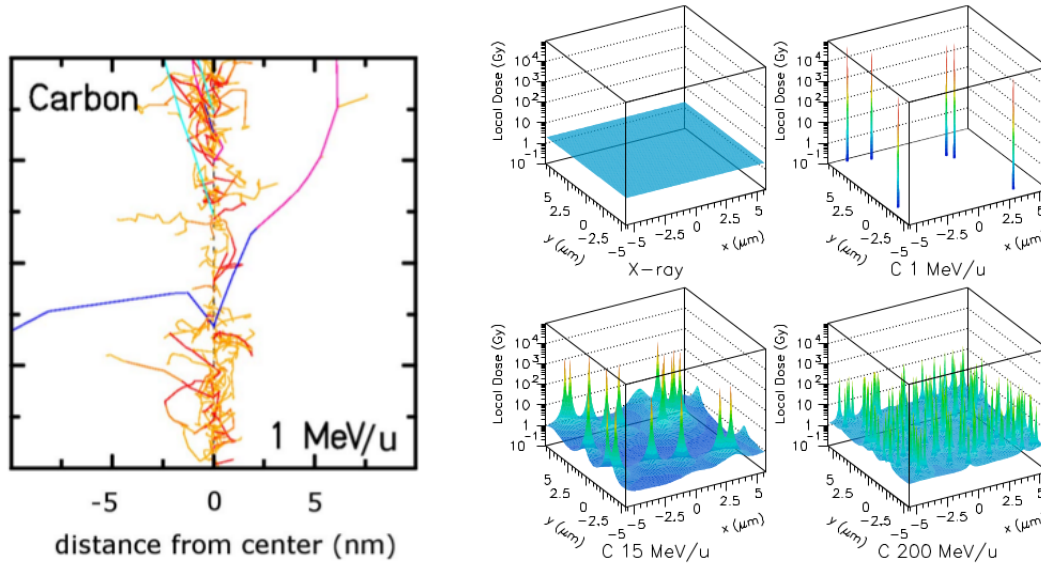


Figura 3.5: A sinistra: la traccia di uno ione carbonio di energia 1 MeV/u simulata con un codice Monte Carlo; le linee rappresentano il percorso dei singoli elettroni secondari. A destra: Differenti distribuzioni microscopiche di dose con diverse energie; in tutti i casi la dose media è di 2 Gy [28].

fascio elementi passivi quali *ripple filters* e *ridge filters* per allargare il fascio altrimenti troppo stretto. La diminuzione di dose dovuta allo scattering di questi elementi passivi è trascurabile.

La seconda importante quantità fisica in radiobiologia è RBE (*Relative Biological Effectiveness*). RBE quantifica l'effetto biologico di una certa radiazione e permette di confrontare danni di particelle totalmente diverse come fotoni e protoni. Esso è definito come il rapporto tra la dose di una radiazione standard necessaria per produrre un dato effetto biologico e la dose di una radiazione test necessaria per produrre lo stesso effetto biologico [28]. La radiazione standard è, per ragioni storiche, 250 kV X-rays (presente anche in tabella 3.1).

RBE dipende da molti parametri tra cui la dose, il tipo di particella, l'energia e anche dal tipo di tessuto. Di conseguenza RBE è diverso per quasi ogni punto del campo di trattamento e può variare drasticamente anche all'interno del volume tumorale, anche se spesso ci si riferisce ad esso con il suo massimo valore. Inoltre, la maggiore efficacia biologica degli ioni pesanti deve essere attentamente considerata nel piano di trattamento, per poterne sfruttare al meglio i vantaggi.

Concretamente RBE distingue le modalità con la quale la radiazione danneggia la cellula: assumendo che la molecola di DNA sia l'obiettivo più sensibile, dalla figura 3.5 si comprende bene il danno letale provocato dagli ioni. Infatti la distanza tra i picchi di

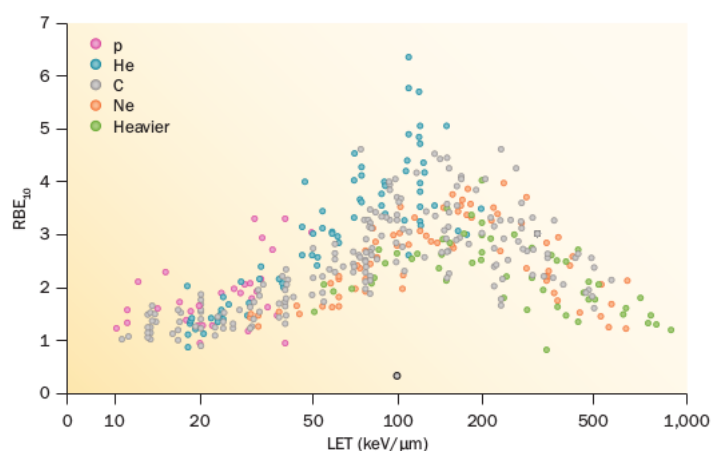


Figura 3.6: Dipendenza RBE dal LET su cellule *in vitro*. RBE è calcolato ad una sopravvivenza del 10%, i valori LET si riferiscono a quelli in acqua [22].

dose locale con ioni carbonio è dell'ordine dei nanometri e, di conseguenza, la probabilità di danni come SSB e DSB adiacenti è molto alta. D'altra parte la dose quasi omogenea dei raggi X dà luogo a distanze molto più grandi tra i vari danni biologici. Questo è un effetto che va oltre la semplice differenza tra LET, bensì è una conseguenza della diversa natura fisica della radiazione [2].

RBE dipende anche dal LET della radiazione, come si può notare dalla figura 3.6. In particolare, RBE cresce con il LET fino ad un valore massimo dipendente dallo ione e decresce per valori LET più alti. Questo è il cosiddetto *overkill effect*.

Infatti, ad un LET più grande corrisponde un numero più grande di ionizzazioni lungo il fascio al quale corrisponde un danno più serio, e quindi RBE più grande. Tuttavia, ad un certo valore di LET il deposito di dose è talmente grande che l'attraversamento di una singola particella risulta sufficiente a ridurre la probabilità di sopravvivenza della cellula. In questo caso, la dose addizionale depositata dagli ioni con un LET maggiore viene sostanzialmente sprecata e non bisogna quindi aspettarsi una crescita di RBE. Questo spiega il fatto che la curva abbia un massimo ma non chiarisce perché essa decresca. RBE decresce a causa della minore probabilità di interazione: dal momento che il numero di ioni richiesti per avere la stessa dose è minore per particelle con maggior LET, la frazione di cellule non interagenti (e che quindi sopravvivono) cresce, causando così una diminuzione di RBE [28].

L'ultimo parametro importante in radiobiologia è OER (*Oxygen Enhancement Ratio*) importante nel caso di tumori ipossici (cioè con una bassa pressione parziale di ossigeno). Mentre i tumori crescono di dimensione, devono essere generati nuovi vasi sanguigni per rifornire di ossigeno il centro del tumore. Spesso questi vasi non vengono affatto generati o sono di minore qualità; tali effetti di scarsa angiogenesi portano ad un livello di ossigeno più basso rispetto alle cellule sane. Specialmente nel centro di grandi tumori (superiori

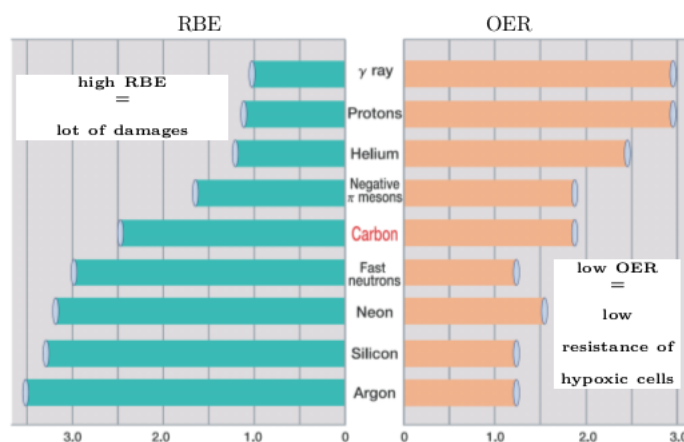


Figura 3.7: Confronto tra radiazioni in termini di RBE e OER.

ai 2 cm), le regioni in ipossia sono abbastanza frequenti: tali condizioni portano ad una maggiore radioresistenza. OER quantifica proprio questo effetto: è il rapporto tra la dose necessaria per produrre un dato effetto biologico  $E$  in assenza di ossigeno e la dose necessaria per produrre lo stesso effetto in presenza di ossigeno

$$\text{OER} = \frac{D_{\text{hypoxic}}(E)}{D_{\text{aerobic}}(E)}$$

dove  $D_{\text{hypoxic}}$  e  $D_{\text{aerobic}}$  sono rispettivamente le dosi senza e con ossigeno.

Contrariamente a RBE, OER è un fattore fisso da applicare indipendente dalla dose. Tipicamente è circa 3 per la radiazione standard, mentre è significativamente ridotto per gli ioni. Dalla figura 3.7 si può vedere che il fattore OER degli ioni pesanti (come il carbonio o il neon) è più piccolo rispetto a quello degli ioni più leggeri (ad esempio l'elio): infatti l'azione dei radicali liberi è potenziata in presenza di ossigeno ma l'efficacia dei danni diretti non dipende affatto dalla presenza dei radicali. Dal momento che gli ioni pesanti agiscono maggiormente per effetto diretto, si comprende perché essi abbiano un OER vicino all'unità.

Sempre in figura 3.7 si possono confrontare RBE e OER di diversi tipi di radiazioni. Con la teoria sviluppata finora siamo in grado di comprendere a fondo le potenzialità della IBT per la cura del cancro.

I protoni, così come gli ioni più pesanti, sono caratterizzati da una distribuzione di dose migliore dei fotoni; tuttavia molte sono le differenze tra i vari ioni. Gli scattering multipli (che allargano il fascio) e la dispersione in energia diminuiscono quando la massa cresce, migliorando il fall-off della dose laterale e distale<sup>c</sup>: clinicamente questo si traduce in una maggior precisione del trattamento, con un maggior sparing degli organi a rischio.

<sup>c</sup>Per dose distale si intende la dose parallela alla direzione del fascio.

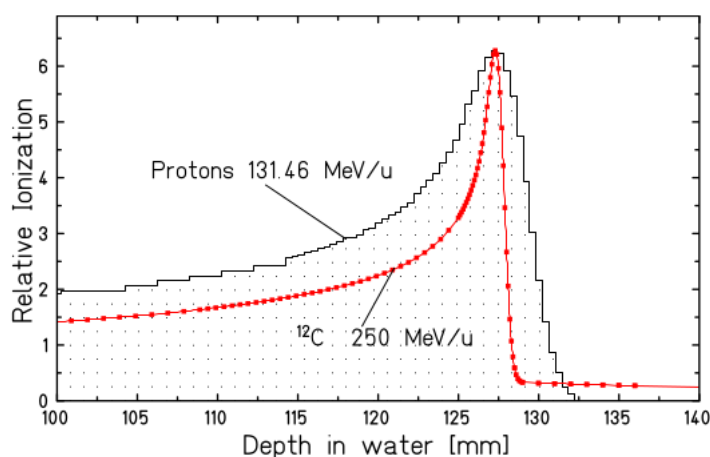


Figura 3.8: Picchi di Bragg di protoni e  $^{12}\text{C}$  aventi lo stesso range medio in acqua [28].

Questi vantaggi fisici dell'elio e degli ioni più pesanti sono purtroppo compensati dalla tendenza a frammentarsi a seguito di collisioni nucleari, causando una coda non desiderata nella distribuzione di dose dopo il picco di Bragg (figura 3.8). Queste code talvolta possono essere molto lunghe a causa del maggiore range di questi frammenti leggeri [28]. Tuttavia la frammentazione può anche portare dei vantaggi inaspettati, come quello di creare isotopi emettitori  $\beta^+$  che possono essere quindi utilizzati come traccianti PET<sup>d</sup>.

Tuttavia è estremamente improbabile, anche se la figura 3.7 sembrerebbe affermare il contrario, che ioni con  $Z > 6$  possano trovare applicazioni nella terapia. Essi infatti sono caratterizzati da un LET troppo alto nel canale di entrata, che andrebbe a danneggiare anche i tessuti sani; inoltre la loro frammentazione porterebbe ad una dose troppo alta oltre il picco di Bragg.

Gli ioni con un numero atomico compreso tra 1 e 6, in particolare He, Li, Be possono essere interessanti alternative agli ioni carbonio. Essi mostrano effetti di alto LET solo nella regione del picco di Bragg, nel plateau la dose è trascurabile, la coda non è troppo significativa e la loro produzione è meno costosa rispetto agli ioni più pesanti. Molti centri tra cui CNAO a Pavia e HIT ad Heidelberg proseguono con successo studi con questi ioni intermedi. L'obiettivo è quello di personalizzare al massimo il trattamento per ogni paziente, così da poter scegliere in futuro anche il tipo di ione più adatto alla terapia.

<sup>d</sup>Vedi Sezione 4.4.

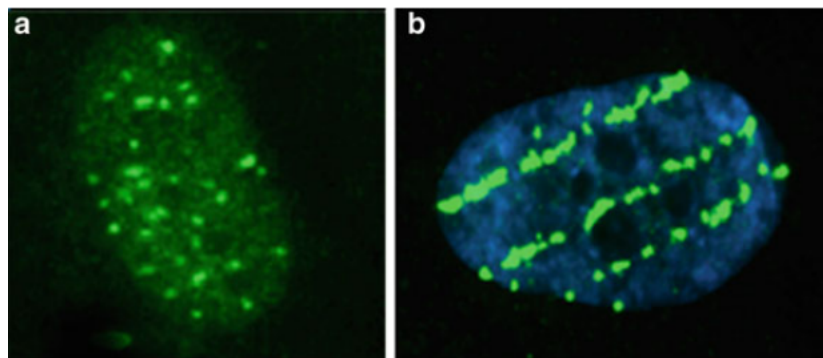


Figura 3.9: Nuclei di fibroblasti, cellule del tessuto connettivo, irradiati da raggi X e ioni carbonio. I punti verdi individuano i DSB (sono in realtà proteine di riparo). Con i raggi X (a sinistra) i danni sono uniformemente distribuiti nel nucleo, con il carbonio (a destra) sono invece visibili tre tracce ben definite [2].





# Capitolo 4

## Strumentazione attuale e sviluppi futuri

Gli strumenti ed i procedimenti utilizzati in adroterapia sono principalmente quelli della fisica nucleare: acceleratori, rivelatori, simulazioni Monte Carlo. In questo Capitolo si mostra come questi vengono utilizzati con successo nella lotta contro il cancro.

### 4.1 Acceleratori

Un acceleratore di particelle è una macchina il cui scopo è quello di produrre fasci di ioni o particelle subatomiche ad alta energia; in questa sezione si descrivono i ciclotroni ed i sincrotroni, con particolare attenzione ai vantaggi e agli svantaggi di un loro utilizzo in adroterapia.

#### 4.1.1 Ciclotroni

Il ciclotrone è un tipo di acceleratore di particelle, inventato da Ernest Lawrence<sup>a</sup> nel 1932, nel quale particelle cariche accelerano dal centro verso l'esterno seguendo un percorso a spirale. Esse sono mantenute su questa traiettoria da un campo magnetico statico e accelerate da un campo elettrico oscillante.

L'idea è quella di far circolare più volte gruppi di protoni all'interno di due elettrodi cavi, uno a forma di 'C' e l'altro a forma di 'D', posti all'interno delle espansioni polari di un magnete (figura 4.1). I protoni vengono accelerati ogni mezzo giro dalla tensione alternata applicata tra i due elettrodi: combinando l'azione accelerante del campo elettrico e la deflessione di quello magnetico, i pacchetti di protoni risultano muoversi lungo una traiettoria a spirale, che permette loro di raggiungere energie più alte con un apparato più piccolo e con tensioni minori rispetto agli acceleratori elettrostatici.

---

<sup>a</sup>Egli, nel 1939, fu insignito del premio Nobel per la Fisica per l'invenzione del ciclotrone.

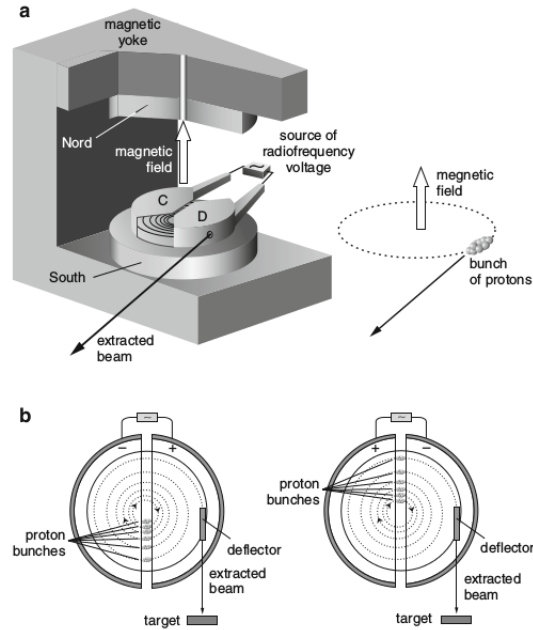


Figura 4.1: Struttura e funzionamento di un ciclotrone.

I protoni vengono immessi nel ciclotrone a bassa energia proprio al centro dei due elettrodi. La sorgente dei protoni è idrogeno gassoso, al quale vengono sottratti elettroni mediante una scarica elettrica. Vicino al centro del magnete tutti i protoni, che passano al momento giusto nello spazio che separa l'elettrodo D da C, acquistano un'energia  $E$  quando D è positivo e C negativo<sup>b</sup>. Quando il pacchetto di protoni arriva di nuovo allo spazio che separa gli elettrodi dopo aver percorso mezzo giro, la tensione alternata applicata dalla sorgente a radiofrequenza ha cambiato segno, cioè C è positivo e D negativo: i protoni, quindi, ricevono un'energia  $E$  per la seconda volta. Poiché la loro energia cinetica (e quindi la loro velocità) è cambiata, essi viaggeranno su una traiettoria di raggio più grande che in precedenza; dopo centinaia di giri il percorso dei protoni viene deviato da un deflettore (figura 4.1, in basso) ed essi continuano per una linea retta fuori dal campo magnetico del ciclotrone, formando così il cosiddetto *fascio* di particelle [2].

Le equazioni che regolano il funzionamento del ciclotrone sono ben note: per particelle non relativistiche, la forza centripeta  $F_C$  necessaria per mantenerle in un'orbita circolare è

$$F_C = \frac{mv^2}{r}$$

dove  $m$  è la massa della particella,  $v$  la sua velocità e  $r$  il raggio della traiettoria. Questa

<sup>b</sup>I protoni, in quanto cariche positive, acquistano energia cinetica muovendosi da zone con potenziale maggiore a zone con potenziale minore.



Figura 4.2: Lawrence con il suo primo ciclotrone in mano. In soli dieci centimetri di diametro, alimentato con una tensione di 1800 V, esso accelerava protoni fino ad 80000 eV.

forza centripeta viene fornita dalla forza di Lorentz  $F_B$  del campo magnetico  $B$

$$F_B = qvB$$

dove  $q$  è la carica elettrica della particella. Le particelle raggiungono la loro massima energia alle estremità degli elettrodi, dove il raggio della loro traiettoria  $r = R$  con  $R$  raggio degli elettrodi. Uguagliando queste due forze

$$\frac{mv^2}{R} = qvB \quad (4.1)$$

si può trovare che l'energia cinetica all'uscita del ciclotrone è

$$K = \frac{1}{2}mv^2 = \frac{q^2 B^2 R^2}{2m}. \quad (4.2)$$

La frequenza della tensione alternata dipende dalla frequenza di risonanza  $\nu$  del ciclotrone, ricavabile dalla 4.1 ricordando che  $v = \omega r$  e che  $\omega = 2\pi\nu$ :

$$\nu = \frac{qB}{2\pi m}. \quad (4.3)$$

Dalla 4.3 si nota un'importante proprietà: la frequenza di risonanza (e quindi la frequenza della tensione alternata) non dipende dal raggio della traiettoria. Questo in realtà è vero solo in parte, almeno fino a che la velocità delle particelle resta piccola rispetto a quella della luce; quando invece  $\beta = v/c$  inizia a crescere sorgono dei problemi.

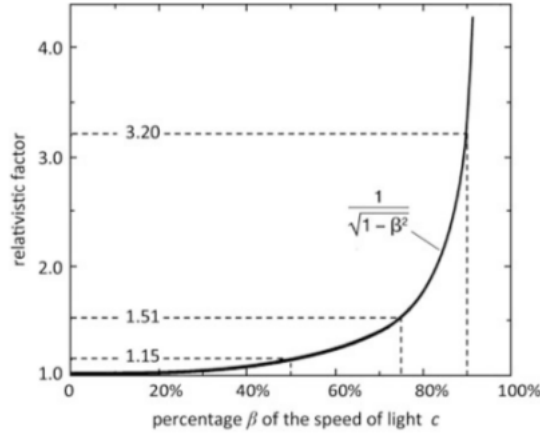


Figura 4.3: Andamento del fattore relativistico in funzione di  $\beta$ . Quando la velocità della particella si avvicina a  $c$  il fattore relativistico cresce indefinitivamente.

Infatti, in dinamica relativistica, dobbiamo introdurre la massa relativistica

$$m = \frac{m_0}{\sqrt{1 - \beta^2}} = \gamma m_0$$

dove  $\gamma$  è il fattore relativistico il cui andamento è mostrato in figura 4.3, per cui la nuova frequenza di risonanza  $\nu$  dipenderà dalla velocità della particella tramite tale fattore:

$$\nu = \frac{\nu_0}{\gamma} = \nu_0 \sqrt{1 - \beta^2}.$$

Questo effetto non è affatto trascurabile in adroterapia: basti pensare che i tumori profondi vengono trattati con protoni di circa 200 MeV ai quali corrisponde un fattore  $\beta = 0.55$ .

I ciclotroni che apportarono questa modifica della frequenza di risonanza presero il nome di *sincrociclotroni*. Tuttavia la forma spirale delle traiettorie richiedeva un campo magnetico che fosse uniforme su un'area molto vasta e quindi un aumento vertiginoso del peso e dei costi del magnete mano a mano che l'energia aumentava. Questo limite fu superato con l'invenzione del *sincrotrone*.

### 4.1.2 Sincrotroni

Un sincrotrone è un tipo particolare di acceleratore nel quale il campo magnetico che guida le particelle, deflesse in un percorso circolare, è dipendente dal tempo essendo sincronizzato con il fascio di energia crescente. Il sincrotrone fu il primo acceleratore concepito per infrastrutture di grande scala, poiché la deflessione, la messa a fuoco del fascio e l'accelerazione possono essere separate in componenti differenti.

I componenti principali di questa macchina sono:

- la *sorgente* di particelle;
- l'*iniettore*, che dà la prima accelerazione alle particelle e le immette all'interno dell'anello;
- i *magneti*, i quali costringono le particelle a muoversi su una traiettoria circolare;
- la *cavità a radiofrequenza*, che è costituita da due elettrodi cavi e causa un incremento dell'energia dei protoni ad ogni transito;
- il *sistema di estrazione*, che fa uscire i pacchetti di protoni che circolano nell'anello una volta raggiunta l'energia desiderata;
- la *camera a vuoto* per il fascio estratto.

In un sincrotrone il peso dei magneti deflettenti è molto minore del peso del singolo magnete di un ciclotrone di pari energia: di conseguenza possono essere ottenuti fasci molto più energetici, sebbene sorgano due complicazioni. In primis, durante l'accelerazione il campo magnetico dei magneti deve crescere in sincronia con l'aumento di energia, cosicché le particelle di energia sempre crescente continuino a seguire una traiettoria circolare, non a spirale, al centro dell'anello. In secondo luogo, dal momento che il tempo di circolazione delle particelle decresce mano a mano che la velocità aumenta, il periodo di oscillazione della tensione applicata deve diminuire in sincronia con l'aumento dell'energia e con il campo magnetico generato dai magneti; da qui deriva il nome di sincrotrone [2].

Uno dei primi sincrotroni, *Cosmotron*<sup>c</sup>, accelerava protoni fino a 3.3 GeV. I protoni erano mantenuti su un'orbita circolare da 2000 *t* di magneti, meno della metà del peso del magnete di un sincrociclotrone di energia massima 0.2 GeV.

Con l'aumento progressivo dell'energia ci si accorse che, durante l'accelerazione, le traiettorie delle particelle non rimanevano costanti al centro dei magneti ma oscillavano verticalmente e radialmente intorno all'orbita centrale. Proprio per evitare urti con le pareti della camera a vuoto causati da tali oscillazioni, la sezione del Cosmotron era molto grande (circa 20 cm in verticale e 60 cm in orizzontale); si calcolò che per raggiungere un'energia di 30 GeV, il peso dei magneti sarebbe dovuto aumentare di un fattore 100 a causa dell'instabilità del fascio. Tale problema venne risolto con l'invenzione dello *strong focusing*.

In figura 4.4 è mostrato un *quadrupolo*, un magnete che ha due poli Nord (N) e due poli Sud (S). I campi magnetici presenti all'interno danno origine alle forze mostrate nella figura a sinistra, dirette verso il centro sull'asse orizzontale e verso l'esterno sull'asse

<sup>c</sup>Cosmotron entrò in funzione nel 1952; deve il suo nome al fatto che esso poteva trasportare, per la prima volta, fasci di particelle con energie paragonabili a quelle dei raggi cosmici.

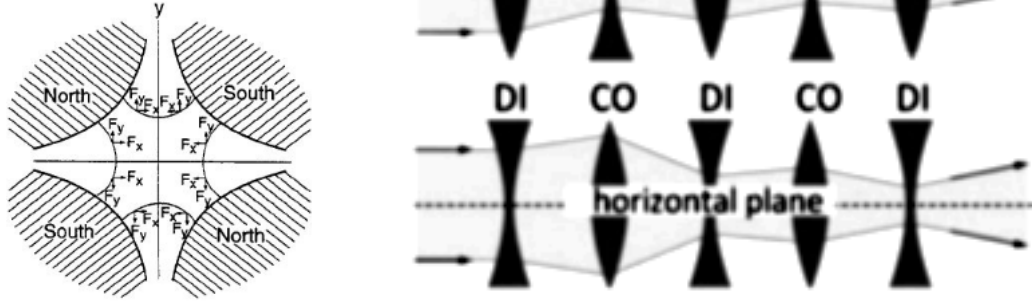


Figura 4.4: A sinistra, forze presenti in un quadrupolo. A destra, serie di quadrupoli DI (divergenti) e CO (convergenti).

verticale. La figura a destra mostra invece come le dimensioni orizzontale e verticale del fascio vengano entrambe ridotte dall'effetto di una serie di quadrupoli che si alternano tra convergenti (CO) e divergenti (DI) nel piano verticale. Il focusing infatti si ha anche nel piano orizzontale, dove il primo quadrupolo è divergente [2]. L'idea vincente fu quella di capire che una sequenza alternata di "lenti magnetiche" convergenti e divergenti avesse come risultato netto un effetto convergente; un effetto molto simile può essere ottenuto con fasci di luce usando una serie alternata di lenti ottiche.

La figura 4.5 compara un sincrotrone moderno (a destra) con uno più vecchio (a sinistra). Nel sincrotrone *strong focusing* i quadrupoli mantengono i protoni ben focalizzati lungo il percorso; i protoni non vengono persi nonostante le dimensioni della camera a vuoto ( $5\text{ cm} \times 15\text{ cm}$ ) siano più piccole di quelle del sincrotrone *weak focusing* precedentemente analizzato.

### 4.1.3 Confronto

Tutti i centri di adroterapia attualmente in funzione o in costruzione sono basati su acceleratori circolari, ciclotroni e sincrotroni. Per la terapia con protoni si utilizzano entrambe le soluzioni mentre, a causa della maggiore energia e della maggiore rigidità magnetica, per accelerare ioni carbonio vengono utilizzati solo sincrotroni [16].

Il fascio prodotto dai ciclotroni è caratterizzato da un'energia fissata — di solito nel range  $230 - 250\text{ MeV}$  — e da una struttura temporale definita da impulsi separati di circa  $10 - 20\text{ ns}$ . Un Sistema di Selezione di Energia (ESS) varia in  $50 - 100\text{ ms}$  l'energia del fascio attraverso il movimento di appositi assorbitori; a causa delle reazioni nucleari che avvengono all'interno del sistema di selezione, l'area circostante diventa

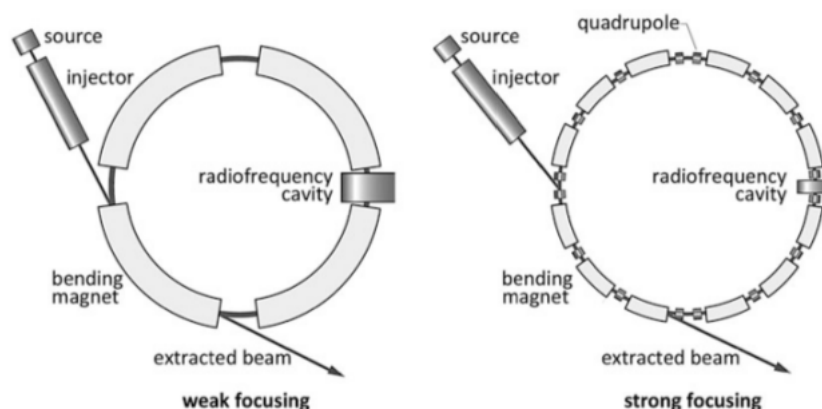


Figura 4.5: Paragone schematico tra un sincrotrone *weak focusing* e uno *strong focusing* che raggiungono la stessa energia.

radioattiva, specialmente per trattamenti di tumori oculari che necessitano di fasci di massimo 70 MeV [3].

Il fascio prodotto dai sincrotroni utilizzati in adroterapia è caratterizzato da un tempo morto di 1–2 s, necessario per diminuire il campo magnetico e per accelerare le particelle; l'energia può essere calibrata ciclo per ciclo anche se, in molti casi, vengono utilizzate solo alcune energie in combinazione con gli assorbitori [3]. La periodicità del fascio è simile a quella della respirazione e ciò può rappresentare un problema nel trattamento di tumori in movimento (ad esempio ai polmoni) poiché non è possibile applicare il cosiddetto *gating*<sup>d</sup>.

#### 4.1.4 Futuri sviluppi

Se la strumentazione necessaria per accelerare protoni fino a 200 MeV fosse compatta ed economica come un LINAC per elettroni di 10 MeV usato nella RT convenzionale, almeno il 90% dei pazienti potrebbe essere curato con fasci di protoni. Purtroppo gli acceleratori utilizzati finora sono invece grandi e costosi e, per farne buon uso, i centri odierni vengono realizzati con 2–5 stanze di trattamento; questo rende un ciclo di protonterapia fino a 2.5 volte più costoso di un ciclo di IMRT<sup>e</sup>, anche se tale rapporto si potrebbe ridurre a 2.1 grazie alle future innovazioni tecnologiche [3].

<sup>d</sup>Nel *respiratory gating* la dose viene somministrata in sincronia con la respirazione del paziente studiata precedentemente con una CT (*Computed Tomography*); inoltre il paziente, durante il trattamento, viene opportunamente monitorato da telecamere ad infrarossi.

<sup>e</sup>La *Intensity Modulated Radiation Therapy* usa teste radianti che possono ruotare intorno al paziente per minimizzare la dose depositata nei tessuti sani.



Figura 4.6: Il ciclotrone Proteus<sup>TM</sup>235 dell'azienda belga IBA. Energia: 230 MeV, peso: 220 t, diametro: 4.34 m. Esso è presente in molti centri europei, tra cui al Centro di Protonterapia a Trento [12].



Figura 4.7: Il sincrotrone di CNAO, a Pavia.



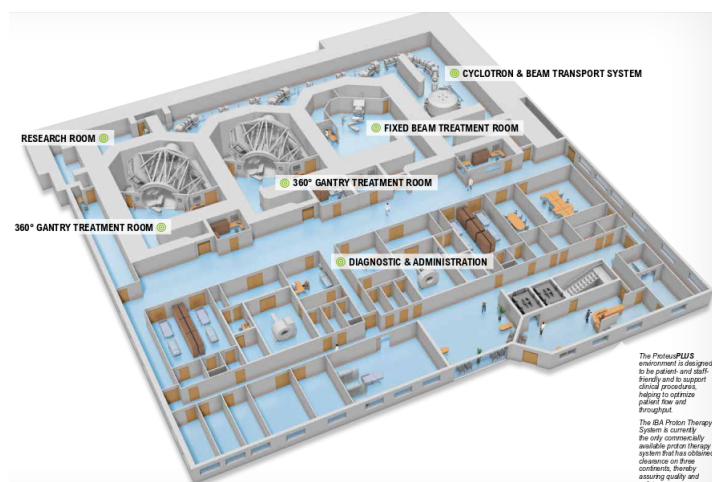


Figura 4.8: Prospetto di un centro IBA simile ai Centri di Protonterapia a Trento e Praga [12].

L’acceleratore costa solitamente circa 20 milioni di euro per i protoni e 40 per ioni carbonio mentre il prezzo di una gantry<sup>f</sup> per protoni si aggira intorno ai 10 milioni: quindi le tre gantries con le quali sono equipaggiati ormai molti centri rappresentano più del 50% dell’investimento totale. Le grandi dimensioni di queste infrastrutture gravano anche sul costo dell’intera costruzione, che si aggira intorno ai 30 milioni di euro; dunque il costo totale può essere anche maggiore di 130 – 150 milioni.

I due approcci più ovvi sono quelli di trattare i pazienti senza gantries rotanti e di realizzare acceleratori pensati appositamente per centri con una sola stanza di trattamento. La prima scelta è praticamente obbligata per gli ioni carbonio, considerate anche le dimensioni dell’unica gantry per  $^{12}\text{C}$  installata a Heidelberg, in Germania: infatti molti altri centri con protoni e ioni carbonio hanno stanze di trattamento con fasci orizzontali, verticali e, talvolta, obliqui [3].

Per fare a meno di gantries per protoni molti oncologi sarebbero d’accordo nell’irradiare i pazienti seduti o in piedi utilizzando fasci orizzontali: questo resta ancora oggi un argomento molto dibattuto poiché nella pratica clinica si fa uso di tali configurazioni solo nel trattamento di tumori oculari; infatti tante altre patologie possono modificare di molto la loro posizione e la loro forma a seconda della postura del paziente e si introdurrebbero errori significativi nel piano di trattamento<sup>g</sup>.

Molte sono le soluzioni proposte di acceleratori per un centro *single room*: acceleratori lineari ad alta frequenza (proposti dalla fondazione italiana per l’adroterapia oncologica, TERA), sincrociclotroni superconduttori rotanti (proposti da Blosser). Una delle soluzioni più compatte è sicuramente l’utilizzo di impulsi laser corti (30 – 50 fs) e

<sup>f</sup>Vedi Sezione 4.3.

<sup>g</sup>Il problema della compensazione del *target motion* è una delle più grandi sfide ancora aperte nel campo della IBT.

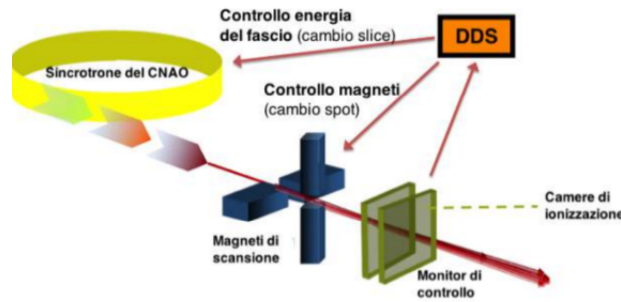


Figura 4.9: Sistema di controllo di dose del CNAO.

potenti ( $10^{18} - 10^{20} \text{ W/cm}^2$ ) contro un target sottile: l'accelerazione dei protoni è una conseguenza dell'accelerazione degli elettroni, messi in moto dal laser, che attraggono a sé i protoni presenti sulla superficie posteriore del target. Gli studi condotti finora mostrano che con l'utilizzo di due bersagli appositamente sagomati è possibile raggiungere uno spread in energia del 3%.

E' chiaro che i più grandi ostacoli ad una più larga diffusione dell'adroterapia, nonostante il boom degli ultimi dieci anni, sono proprio il maggior costo ed il maggior spazio necessari rispetto alla RT.

## 4.2 Rivelatori

Nei trattamenti di adroterapia è fondamentale misurare in tempo reale l'intensità, la posizione e la forma del fascio immediatamente prima dell'entrata nel corpo del paziente: queste informazioni sono necessarie per monitorare la quantità e la posizione della dose depositata nei tessuti. In presenza di sistemi con *active scanning* e di organi in movimento queste misure vengono usate per applicare le dovute correzioni durante la sessione mediante un appropriato sistema di feedback [5].

Le camere a ionizzazione rappresentano lo standard per le misure di dosi assolute; le PPIC (*Plane-Parallel Ionization Chambers*) sono raccomandate per misurare la distribuzione dose-profondità di protoni e ioni carbonio nei fantocci: esse attualmente sono disponibili con elettrodi spazati di 1 mm dotate di un'alta risoluzione spaziale [8]. In adroterapia vengono utilizzate sia camere cilindriche che PPIC per la calibrazione del fascio ma l'uso di queste ultime si rende necessario per le misure di un SOBP stretto, come può essere quello di un trattamento di un tumore oculare.

Il DDS (*Dose Delivery System*) del CNAO (figura 4.9) è costituito da due magneti di scansione che deflettono il fascio fornito dal sincrotrone orizzontalmente e verticalmente; prima del paziente sono posizionati dei rivelatori in grado di misurare in tempo reale la fluenza e la posizione del fascio. Il DDS controlla la fluenza misurata dalle camere di monitoraggio e, quando il numero di particelle irraggiate su un singolo spot raggiunge

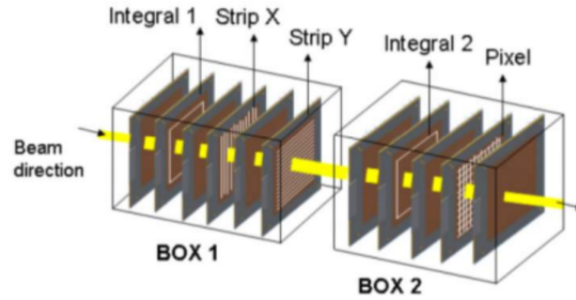


Figura 4.10: Camere a ionizzazione per il dose delivery al CNAO.

il valore prescritto dal TPS<sup>h</sup>, modifica le correnti dei magneti di scansione per spostare velocemente il fascio sullo spot successivo.

Il DDS inoltre comunica con il controllo dell'acceleratore per interrompere velocemente il fascio quando si è completato l'irraggiamento di una slice o per richiedere un valore particolare di energia per lo spill successivo. Il sistema di misura della fluenza e della posizione del fascio utilizzato al CNAO, che è costituito da cinque PPIC poste dopo la finestra d'uscita del fascio, è rappresentato in figura 4.10.

Due camere (Integral 1 e Integral 2) sono responsabili della misura della fluenza del fascio su una superficie sensibile di  $240 \times 240 \text{ mm}^2$ . Gli anodi sono costituiti da un sottile foglio di kapton di  $25 \mu\text{m}$  ricoperti da uno strato di alluminio di  $17 \mu\text{m}$ . I catodi invece sono costituiti da un foglio di mylar di  $25 \mu\text{m}$  e sono ricoperti da uno strato di alluminio di qualche nanometro.

Due camere (Strip X e Strip Y) hanno gli anodi segmentati in *strip* per misurare la posizione orizzontale e verticale del fascio. Gli anodi di queste camere sono incisi in 128 strip di alluminio di larghezza pari a  $1.55 \text{ mm}$  e con un passo di  $1.65 \text{ mm}$  per una precisione nella misura della posizione inferiore a  $100 \mu\text{m}$ . Le camere a strip hanno un unico catodo in comune ricoperto da uno strato di mylar doppio e ricoperto da entrambi i lati di alluminio. La loro superficie sensibile è di  $211 \times 211 \text{ mm}^2$ . Un esempio di queste camere è rappresentato in figura 4.11.

Infine una camera con una matrice  $32 \times 32$  pixel è utilizzata per la misura della forma bidimensionale del fascio e della sua posizione con una precisione di  $200 \mu\text{m}$ . Il gap tra le camere è di  $5 \text{ mm}$  e la loro tensione di alimentazione è  $400 \text{ V}$ ; il gas usato per riempire le camere è l'azoto,  $\text{N}_2$ . Lo spessore equivalente d'acqua (WET, *Water Equivalent Thickness*) dell'intero sistema di camere è di circa  $0.9 \text{ mm}$  [6].

Le camere di ionizzazione non misurano direttamente il numero di particelle bensì la carica  $Q$  prodotta nel gas: essa è funzione dello stopping power della particella  $dE/dx$ , dello spessore di gas attraversato  $\Delta x$ , della densità del gas  $\rho$ , dell'energia di ionizza-

<sup>h</sup> *Treatment Planning System*, vedi Sezione 5.1.

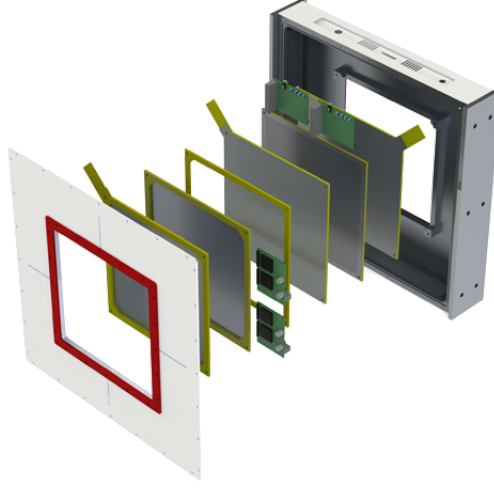


Figura 4.11: Struttura di una camera strip XY per monitorare un fascio terapeutico [9].

zione  $W$  e ovviamente del numero di particelle  $N_p = I_{\text{fascio}} \cdot \Delta t$  che si vuole ricavare. Analiticamente la carica  $Q$  è data dalla relazione

$$Q(E) = e \cdot \left( \frac{I_{\text{fascio}} \cdot \Delta t \cdot \rho \cdot \Delta x}{W} \cdot \frac{dE}{dx} \right). \quad (4.4)$$

La carica prodotta nelle camere a ionizzazione è misurata utilizzando dei convertitori corrente-frequenza prodotti dall'INFN (figura 4.12): essi forniscono un numero di conteggi  $N_c$ , proporzionali alla carica rilasciata, numericamente uguale a

$$N_c = \frac{Q(E)}{Q_c}, \quad (4.5)$$

dove  $Q_c$ , detto quanto di carica, può variare tra 50 fC e 350 fC.

Per produrre un singolo conteggio è necessario quindi che la camera sia attraversata da un numero minimo di particelle. Ad esempio, per protoni da 250 MeV che attraversano una camera di spessore  $\Delta x = 0.5$  cm, e per un quanto di carica tipico di 100 fC, per ottenere almeno un conteggio sono necessarie alcune migliaia di protoni. Le camere a ionizzazione hanno quindi un limite nel numero minimo di particelle rilevabili, il che riduce la loro precisione nei casi in cui la dose da somministrare in alcuni spot sia molto bassa. Per ricavare il numero di particelle che hanno attraversato la camera in un tempo  $\Delta t$  è necessario conoscere tutti i parametri da cui la carica rilasciata dipende. Inoltre bisogna applicare una correzione per la dipendenza della densità del gas dalla temperatura e dalla pressione, calibrare la camera per assicurare una risposta uniforme in posizione e correggere eventuali fluttuazioni nello spessore; infine è fondamentale conoscere l'energia del tipo di particelle e il corrispondente stopping power.



Figura 4.12: Chip TERA per la lettura delle camere a ionizzazione.

Tutti i parametri e le costanti di calibrazione sono controllati quotidianamente con procedure che confrontano le misure ottenute con le camere di ionizzazione con altri dosimetri di riferimento — in genere posizionati in fantocci ad acqua — e con pellicole radiocromatiche per i controlli di uniformità spaziale. Queste procedure sono eseguite di solito durante la notte, prima di ogni giornata operativa, e richiedono diverse ore. E' inoltre necessario che le condizioni operative delle camere (tensione, qualità del gas, parametri ambientali) siano monitorate continuamente, e che i trattamenti siano interrotti nel caso in cui alcuni parametri siano fuori tolleranza [6].

Attualmente la ricerca in rivelatori non distruttivi per monitorare fasci terapeutici si sta concentrando sullo studio di contatori di singoli ioni che permettano una misura precisa del numero di particelle  $N_p$  che transitano in un tempo  $\Delta t$ :

$$N_p = I_{\text{fascio}} \cdot \Delta t. \quad (4.6)$$

Un contatore di questo tipo renderebbe obsolete calibrazioni, fattori di correzione e controlli di qualità richiesti per una camera di ionizzazione; inoltre esso sarebbe in grado di fornire misure consistenti anche per fluenze molto basse, arrivando così ad avere precisioni maggiori nel controllo di basse dosi. Questo rivelatore deve essere in grado di contare il numero di ioni con alta efficienza e basso errore fino ad una frequenza di 10 GHz, corrispondente all'intensità massima del fascio di protoni al CNAO; tale rivelatore deve quindi avere la capacità di generare impulsi di durata inferiore a 1 ns al passaggio di ogni singola particella [6].

Negli ultimi tempi si sta attentamente studiando la possibilità di utilizzare rivelatori al silicio per il conteggio dei singoli ioni di un fascio terapeutico: questi devono essere molto sottili in modo da produrre segnali veloci e al tempo stesso avere un rapporto segnale-rumore molto elevato che permetta di distinguere un segnale valido dal fondo. A causa della difficoltà di costruire sensori al silicio di area grande, il contatore dovrebbe

essere posizionato prima dei magneti di scansione dove il fascio è contenuto in un'area di pochi  $\text{cm}^2$ . La posizione del sensore prima dei magneti di scansione, a diversi metri di distanza dal paziente, richiede l'utilizzo di materiali di piccolo spessore capaci di limitare la deformazione del fascio dovuto allo scattering coulombiano multiplo [6].

Per giunta, combinando un contatore a singoli ioni con il conteggio di carica usato nelle camere a ionizzazione, sarebbe possibile misurare lo stopping power delle particelle. Infatti, richiamando le equazioni 4.4 - 4.6, è possibile ricavare

$$\frac{dE}{dx} = \frac{W \cdot Q_c}{e \cdot \rho \cdot \Delta x} \cdot \frac{N_c}{N_p}. \quad (4.7)$$

La misura in tempo reale dell'energia del fascio sarà una procedura richiesta dalle normative internazionali come controllo di sicurezza in un trattamento terapeutico con particelle cariche. Queste linee guida richiedono che la precisione nella misura dell'energia sia tale da fornire una precisione nel range inferiore a 1 mm in acqua. I calcoli mostrano che, per avere un errore così piccolo sull'energia di protoni di 250 MeV, è necessario che l'errore relativo  $\Delta N_c/N_c$  sui conteggi sia minore dello 0.1% [6].

## 4.3 Gantries

Nella RT convenzionale con elettroni o fotoni i pazienti vengono trattati in posizione supina, identica a quella dell'imaging MR, CT o PET eseguito prima dell'inizio del trattamento. In questo modo si cercano di minimizzare i movimenti d'organo involontari per non intaccare la precisione del trattamento: in molte facilities attualmente è presente una CT *on rails*, cioè una CT che può scorrere su delle rotaie evitando così che il paziente debba alzarsi in piedi tra l'imaging e la terapia.

L'acceleratore lineare per gli elettroni è installato su una struttura rotante (la cosiddetta *gantry*) che si combina con la rotazione del lettino, permettendo così di selezionare le direzioni del fascio migliori per il trattamento del paziente: ormai la gantry 360° è diventata lo standard in RT.

Agli albori dell'adroterapia, come già raccontato nel primo Capitolo, le terapie venivano condotte in centri che possedevano infrastrutture dedicate alla ricerca in fisica nucleare e che non soddisfavano affatto i requisiti odierni per un trattamento ottimale: i fasci erano normalmente trasportati su linee orizzontali o verticali con pazienti supini o seduti (tumori oculari) [28]. Con il progresso della IBT risultò chiaro a tutti che una gantry per protoni sarebbe stato un grande vantaggio nella terapia perché avrebbe permesso di raggiungere il volume del tumore da qualsiasi direzione e si sarebbe potuta sfruttare così la straordinaria versatilità di queste particelle.

I problemi tecnologici non sono però affatto trascurabili, in primis a causa della *rigidità magnetica* del fascio: essa quantifica la "resistenza" che la particella oppone ad essere deflessa e quantitativamente è data dal suo momento diviso per la sua carica

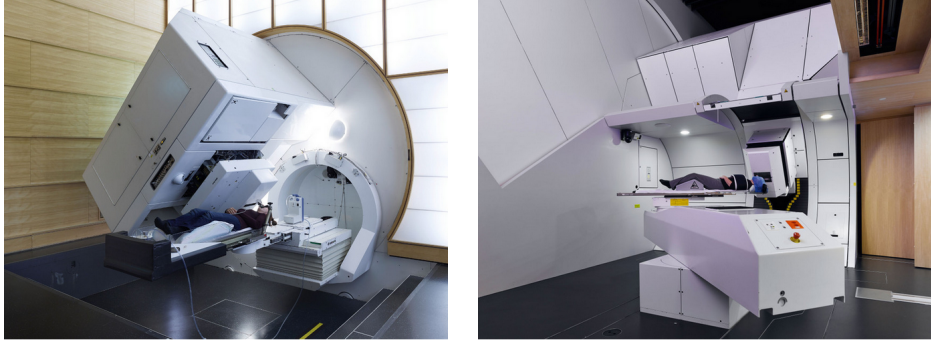


Figura 4.13: Gantry 1 (a sinistra) e Gantry 2 (a destra) a PSI [25].

elettrica. Riprendendo la 4.1 e ridefinendo il raggio di curvatura con la lettera  $\rho$  si ha

$$\frac{mv^2}{\rho} = qvB \quad (4.8)$$

che per convenienza riscriviamo come:

$$B\rho = \frac{Am_{av}v}{ne} \quad (4.9)$$

con  $A$  numero di massa della particella,  $m_{av}$  massa media relativistica per nucleone e  $n$  stato di carica della particella. Poiché in fisica nucleare il momento viene espresso in GeV/c, la 4.9 può essere riscritta come

$$B[T] \rho[m] = \frac{1}{0.299792458} \cdot \left(\frac{A}{n}\right) \cdot p_{av} [\text{GeV}/c]. \quad (4.10)$$

Da questa relazione possiamo ricavare che la rigidità magnetica di ioni carbonio di 380 MeV/ $u$  è quasi quattro volte più grande di quella dei protoni di 200 MeV (queste sono le energie necessarie per avere un range di 25 cm in acqua) [28].

La prima gantry per protoni fu costruita a LLUMC<sup>i</sup> nel 1990; dal 1997, dopo aver sperimentato per tre anni la terapia su cani con tumori spontanei [24], entrò in funzione anche la Gantry 1 a PSI<sup>j</sup> con un design davvero compatto (solo 4 m di diametro) mostrata in figura 4.13. Questa fu la prima gantry a dotarsi di un sistema di *spot scanning*: l'area del target viene divisa in piccole celle di uguali dimensioni che vengono riempite sequenzialmente dirigendo il fascio in ogni cella grazie a due dipoli magnetici molto veloci. Durante il riposizionamento il fascio viene immediatamente interrotto dal cosiddetto *kicker magnet* che evita il deposito di una dose eccessiva durante il cambio dello spot: la dose viene monitorata da un sistema di controllo del fascio posto vicino al paziente

<sup>i</sup>Loma Linda University Medical Center, USA.

<sup>j</sup>Paul Scherrer Institute, Svizzera [25].



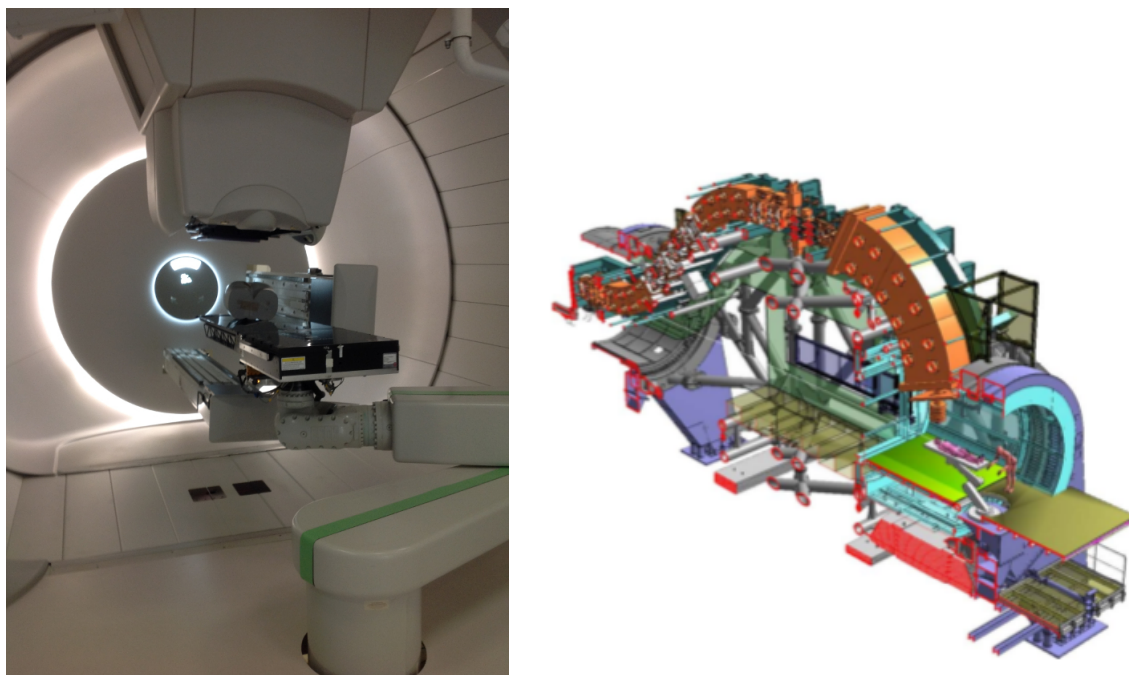


Figura 4.14: A sinistra: una delle due gantries del Centro di Protonterapia a Trento. A destra: Sezione della gantry per ioni pesanti costruita a HIT [14].

ed esso può anche interrompere il fascio qualora venissero riscontrati problemi durante il trattamento. La macchina è stata progettata per irradiare uniformemente un cubo di lato 10 cm con 10000 spot in soli due minuti.

Mentre tutte le gantries attualmente in funzione coprono un angolo di  $360^\circ$ , la Gantry 2 (entrata in funzione nel 2013, figura 4.13) ruota solo in un verso, da  $-30^\circ$  a  $180^\circ$  rispetto alla perpendicolare al terreno. Per raggiungere la copertura completa dell'angolo solido necessario per poter trattare tumori di qualsiasi forma, il lettino del paziente viene fatto ruotare sul piano orizzontale (in analogia con la latitudine e longitudine per il sistema di coordinate terrestre) [24].

La prima gantry isocentrica per ioni pesanti è stata costruita a HIT<sup>k</sup>: la struttura rotante è lunga circa 20 m, ha un diametro di circa 13 m e un peso totale di 670 tonnellate (figura 4.14). Essa è dotata di un sistema di scanning orizzontale e verticale posizionato di fronte all'ultimo magnete che deflette il fascio di  $90^\circ$ ; la massima energia raggiunta è di 430 MeV/u per ioni con rapporto  $A/Z = 2$  come  $^{12}\text{C}$  o  $^{16}\text{O}$  [28].

<sup>k</sup>Heidelberg Ion-Beam Therapy Center, Germania.



## 4.4 La real-time PET

La PET (*Positron Emission Tomography*) è una tecnica di medicina nucleare e di diagnostica medica utilizzata per la produzione di immagini funzionali del corpo: tramite questo esame, fondamentale in cardiologia, oncologia e in neurologia, è possibile valutare ad esempio la presenza di tumori e metastasi in qualsiasi organo. La procedura inizia con l'iniezione nel paziente di un radiofarmaco formato da un radioisotopo tracciante con tempo di dimezzamento breve, legato chimicamente a una molecola attiva a livello metabolico (vettore), come il fluorodesossiglucosio ( $^{18}\text{F}$ -FDG). Dopo un tempo di attesa, durante il quale la molecola metabolicamente attiva (spesso uno zucchero) raggiunge una determinata concentrazione all'interno dei tessuti organici da analizzare, il soggetto viene posizionato nello scanner. L'isotopo di breve vita media decade, emettendo un positrone tramite decadimento  $\beta^+$ . Dopo un percorso che può raggiungere al massimo qualche decimo di millimetro, il positrone si annichila con un elettrone del tessuto, producendo una coppia di fotoni gamma di energia 511 KeV emessi in direzioni opposte tra loro (fotoni *back to back*).

Per una verifica tramite PET della distribuzione della dose depositata nella IBT vengono usati diversi approcci. A HIMAC<sup>1</sup> (*Heavy Ion Medical Accelerator*) vengono utilizzati fasci radioattivi di ioni  $^{11}\text{C}$  e  $^{10}\text{C}$ ; essi sono prodotti dalla frammentazione nucleare di proiettili  $^{12}\text{C}$ . Poiché soltanto lo 0.1% circa della corrente primaria di fascio produce tali isotopi, è richiesta un'intensità di fascio  $^{12}\text{C}$  di almeno  $10^{11}$  ioni  $\text{s}^{-1}$  per avere l'intensità necessaria alla terapia ( $10^8$  ioni  $\text{s}^{-1}$ ); l'attività raggiunta con un fascio terapeutico di  $^{11}\text{C}$  nel volume irradiato è comparabile a quella di un radiofarmaco PET precedentemente descritto ( $10^3 - 10^5$  Bq  $\text{Gy}^{-1} \text{cm}^{-3}$ ) [10].

Un metodo alternativo al trattamento con ioni emettitori  $\beta^+$  è quello di usare un fascio radioattivo a bassa intensità solamente come prova, per verificare il deposito della dose prima del trattamento con il fascio stabile.

Tuttavia il modo più efficiente per controllare la dose in tempo reale è quello di misurare l'attività dei radionuclidi prodotti dalle reazioni nucleari, principalmente collisioni periferiche, che avvengono tra il fascio stabile e i nuclei del tessuto irradiato: questo fenomeno è chiamato *autoattivazione*. Ad esempio, i nuclei più numerosi nel tessuto,  $^{16}\text{O}$  e  $^{12}\text{C}$ , possono frammentarsi in  $^{15}\text{O}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{10}\text{C}$ ; inoltre, possono generarsi emettitori  $\beta^+$  da frammenti del nucleo proiettile se il suo numero atomico è più grande di 5.

La figura 4.15 mostra schematicamente due possibili reazioni. Sopra l'interazione tra il nucleo  $^{12}\text{C}$  del fascio e il nucleo  $^{16}\text{O}$  del tessuto: i radionuclidi generati dalla reazione sono  $^{11}\text{C}$  e  $^{15}\text{O}$ , rispettivamente frammenti del proiettile e del target. Sotto la collisione di protoni ( $^1\text{H}$ ) con gli atomi di ossigeno del tessuto: questa reazione produce solo frammenti del target ( $^{15}\text{O}$ ), poiché il protone non può disintegrarsi in queste collisioni.

<sup>1</sup>Questo centro, collegato a NIRS, è specializzato in terapia con ioni carbonio e si trova in Giappone, nella prefettura di Chiba. Dalla sua inaugurazione, nel 1994, ha trattato circa 9000 persone.

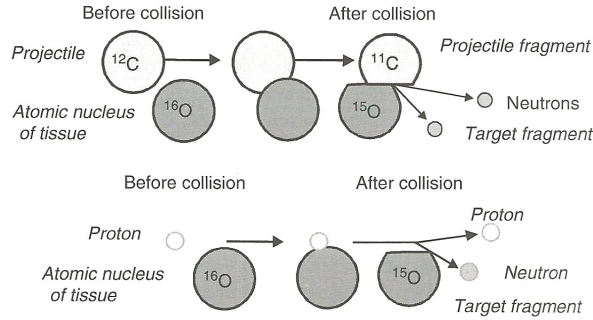


Figura 4.15: Illustrazione schematica di due possibili reazioni [10].

| Emettitore $\beta^+$ | $T_{1/2}$ |
|----------------------|-----------|
| $^{11}\text{C}$      | 20.4 min  |
| $^{10}\text{C}$      | 19.2 s    |
| $^{15}\text{O}$      | 122 s     |
| $^{13}\text{N}$      | 9.96 min  |

Tabella 4.1: Tempi di dimezzamento dei nuclei più abbondanti nel tessuto dopo l'autoattivazione.

In tabella 4.1 sono riportati i tempi di dimezzamento dei nuclidi prodotti più frequentemente in queste interazioni: a seconda del tempo che intercorre tra l'autoattivazione e la rilevazione, i contributi ai conteggi totali di questi emettitori variano considerevolmente. La distribuzione in profondità dell'attività  $\beta^+$  dipende principalmente dal tipo di proiettile; per proiettili che possono disintegrarsi in frammenti, essa è composta da due contributi distinti: un massimo nelle prossimità della fine del range delle particelle primarie sovrapposto ad una sorta di "piedistallo".

Dal momento che gli emettitori prodotti sono principalmente il risultato di collisioni periferiche con un piccolo trasferimento di momento, i frammenti del target rimangono a riposo dopo l'interazione, formando così la base piatta nel grafico dell'attività che si estende per l'intero percorso dei proiettili eccetto che per gli ultimi millimetri, quando l'energia cinetica dei proiettili va sotto la soglia di reazione; il picco dell'attività invece è una complessa sovrapposizione di tutti gli isotopi  $\beta$ -emettitori che si originano dai frammenti del proiettile: essi hanno la stessa velocità dei nuclei del fascio prima della collisione.

Secondo l'equazione di Bethe-Bloch, il range  $R$  di questi frammenti è proporzionale a

$$R(A, Z) \sim A/Z^2,$$

dove  $A$  è il numero di massa e  $Z$  il numero atomico del proiettile [10]. Di conseguenza

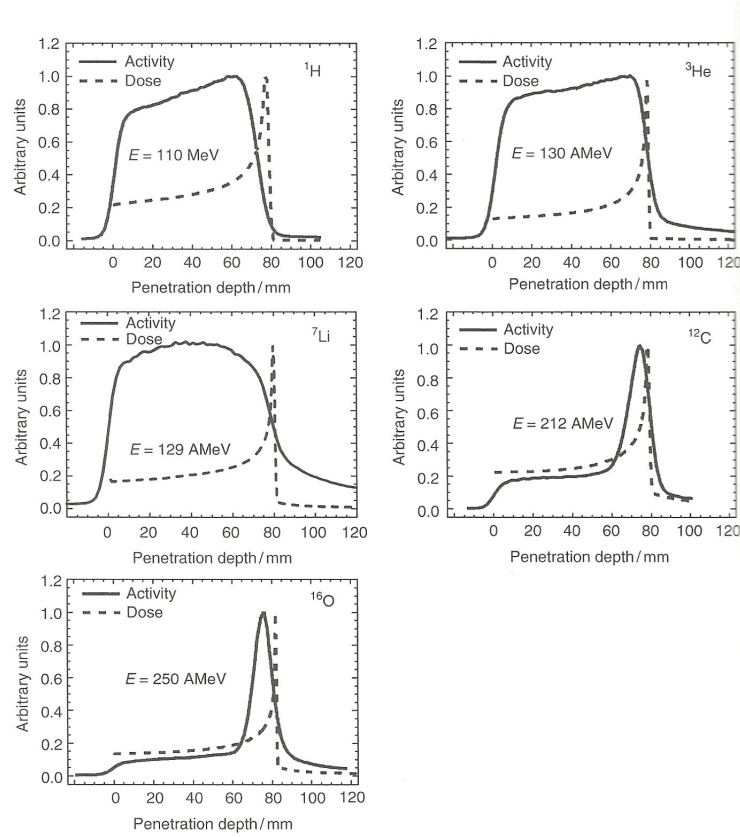


Figura 4.16: Attività misurata (linea continua) e distribuzione della dose (linea tratteggiata) in un target PMMA irradiato rispettivamente con protoni ( $^1\text{H}$ ),  $^3\text{He}$ ,  $^7\text{Li}$ ,  $^{12}\text{C}$  e  $^{16}\text{O}$ . L'energia degli ioni è stata scelta in modo tale da avere il medesimo range di circa 80 mm [10]. AMeV sta per MeV/nucleone.

la profondità alla quale si ha la massima attività dipende dal proiettile, dalle specie dei frammenti del proiettile e dal tempo intercorso tra l'attivazione e la misurazione; per rilevazioni durante il trattamento gli emettitori con tempo di dimezzamento breve (ad esempio  $^{10}\text{C}$ ) portano il maggior contributo al picco e ne definiscono la posizione. Al contrario, se la rilevazione viene eseguita in un secondo tempo, il massimo viene spostato di una quantità pari al range dei  $\beta$ -emettitori con tempi di dimezzamento più lunghi.

La figura 4.16 mostra l'andamento dell'attività in un target di polimetilmetacrilato (PMMA) indotta da tipi differenti di fasci di ioni monoenergetici ( $^1\text{H}$ ,  $^3\text{He}$ ,  $^7\text{Li}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{16}\text{O}$ ) con un range di circa 80 mm. Per il carbonio e per l'ossigeno è ben visibile il picco provocato dai loro frammenti, mentre negli altri grafici si vedono soltanto le componenti piatte dei frammenti del target: infatti, come già accennato prima, i proiettili più leggeri non si disintegrano in  $\beta$ -emettitori. Inoltre, nella stessa figura, è rappresentata anche la distribuzione di dose depositata dai fasci di ioni; tuttavia bisogna notare che le due

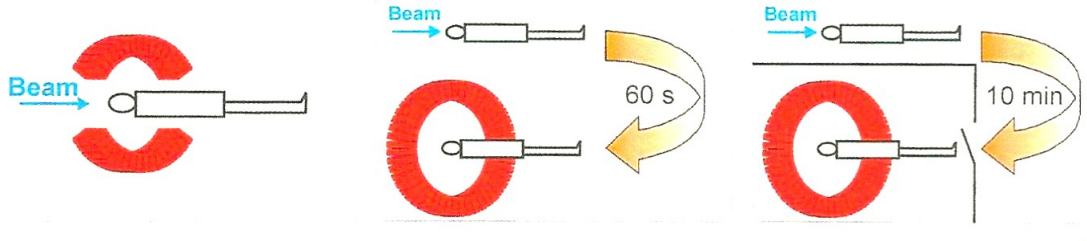


Figura 4.17: I tre metodi per la PET real-time nella IBT. A sinistra: *in-beam* PET, i dati vengono acquisiti durante l'irradiazione. Al centro: *in-room* PET, i dati vengono acquisiti poco dopo l'irradiazione con un normale scanner PET/CT. A destra: *off-beam* PET, i dati vengono acquisiti da uno scanner PET/CT in una stanza diversa da quella del trattamento e almeno 10 minuti dopo l'irradiazione [10].

distribuzioni non possono essere confrontate direttamente perché sono il risultato di due processi fisici ben distinti. La dose depositata dalla radiazione è dovuta all'interazione elettrone-ione, mentre l'attività radioattiva è dovuta a interazioni nucleo-ione: perciò, per interpretare correttamente i dati, è necessario prima trovare la correlazione tra le due distribuzioni.

Il principio di rivelazione per la real-time PET è simile a quello della classica diagnostica PET in medicina nucleare; tuttavia la sua implementazione è abbastanza diversa. Per il controllo in tempo reale infatti, lo scanner PET deve essere integrato nella camera di trattamento con tutti i problemi che ne derivano: in primis l'impossibilità di poter adottare un detector full-ring, in secondo luogo la necessità di schermare quest'ultimo dal fascio e dai possibili neutroni [28].

In figura 4.17 sono rappresentati schematicamente i tre metodi attualmente utilizzati per monitorare la dose con uno scanner PET. La bassa densità dell'attività indotta richiede un'alta sensibilità dei rivelatori: sotto questo aspetto un full-ring *in-room* (al centro) o *off-beam* (a destra) offrono la migliore risoluzione possibile anche se, inevitabilmente, non riescono a rilevare gli isotopi con vita media corta (come  $^{15}\text{O}$ ). Al contrario la soluzione *in-beam* (a sinistra nella figura 4.17) è ristretta a rivelatori con angolo limitato e quindi con un'efficienza minore; essa è però da preferire per un'altra importante ragione, cioè per la sua capacità di rivelazione di radionuclidi a corto tempo di dimezzamento. Gli emettitori con lunga vita media infatti possono essere trasportati lontano dal luogo di creazione dai processi metabolici (ad esempio dal flusso sanguigno), alterando così tutte le misure: questo è il cosiddetto *effetto wash-out*, che non crea invece alcun problema nella *in-beam* PET [28].

L'idea del controllo tramite PET nacque ufficialmente a LBL (*Lawrence Berkeley Laboratory*) ma fu subito esportata in altri centri in tutto il mondo come HIMAC e HIBMC

in Giappone e GSI<sup>m</sup> a Darmstadt, in Germania. Proprio qui fino al 2009 — anno nel quale il progetto pilota di GSI [13] passò il testimone al centro HIT, a Heidelberg — sono stati trattati 440 pazienti, molti dei quali monitorati con *in-beam* PET. La tecnologia adottata consisteva in un sistema double-head basato sui componenti PET convenzionali; l'apertura tra i rivelatori permetteva l'entrata del fascio e l'uscita delle particelle secondarie così come l'accesso del personale medico al paziente. Inoltre i detector potevano essere rotati intorno al fascio centrale per monitorare anche pazienti in posizione seduta.

Le due teste del detector avevano un'area pari a  $42 \times 21 \text{ cm}^2$ , operavano in coincidenza così da avere ben  $2048^2$  linee di risposta (LOR) entro la visuale della camera PET. Due fotoni gamma venivano considerati come evento valido (appartenenti quindi alla stessa annichilazione) se venivano rilevati entro una finestra temporale di 12 ns. Le misurazioni erano complesse da eseguire a causa degli eventi random dovuti ai raggi gamma emessi dai nuclei immediatamente dopo l'interazione [10].

Anche CNAO recentemente ha iniziato a studiare un sistema di monitoraggio real-time con l'utilizzo di un sistema PET planare ottenendo risultati molto promettenti; l'accordo tra la distribuzione  $\beta^+$  predetta dalle simulazioni Monte Carlo e quella effettivamente osservata è ottimo [18].

---

<sup>m</sup>Abbreviazione di *GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung*.



# Capitolo 5

## Aspetto medico

In questo Capitolo, dopo aver spiegato in breve il concetto di piano di trattamento, si analizzano i risultati ottenuti dall'adroterapia nei vari centri in tutto il mondo, si spiegano brevemente le patologie attualmente trattate e infine si presentano le patologie candidate ad essere trattate nel futuro.

### 5.1 Piani di trattamento in adroterapia

Il piano di trattamento (*treatment planning* in inglese) è il processo con il quale vengono progettati i fasci che possono portare maggior beneficio alla terapia, cioè quelli che meglio riescono a conformarsi al target risparmiando i tessuti sani e gli organi a rischio (OAR). La procedura e i software utilizzati<sup>a</sup> in IBT sono molto simili a quelli usati per la radioterapia convenzionale, con l'unica importante differenza di dover valutare anche le grandi variazioni di RBE per gli ioni più pesanti; per i protoni invece RBE è assunto costante ( $\simeq 1.1$ ) durante tutta la pianificazione [28].

Il primo passo per progettare il trattamento è definire e delineare il volume del target sulla base delle moderne tecniche di imaging funzionale e morfologico. La CT fornisce informazioni sulle strutture anatomiche misurando l'attenuazione dei fotoni: questi dati sono essenziali per calcolare il range delle particelle e la dose depositata nel tessuto e devono essere acquisiti, idealmente, precisamente nelle stesse condizioni e nella stessa postura di quelle del trattamento [15]. L'imaging a risonanza magnetica (MRI) e la PET sono spesso applicate in combinazione con la CT per una maggior definizione del volume del target (*treatment volume*, TV) e degli OAR. Basandosi su queste immagini vengono delineate manualmente il TV e le strutture critiche a diverse profondità; da questi contorni si costruisce un modello 3D del trattamento che viene usato per trovare gli angoli di entrata con i quali è possibile irradiare il tumore senza attraversare né danneggiare gli OAR.

---

<sup>a</sup>Il software per definire il piano di trattamento prende il nome di *treatment planning system* (TPS).

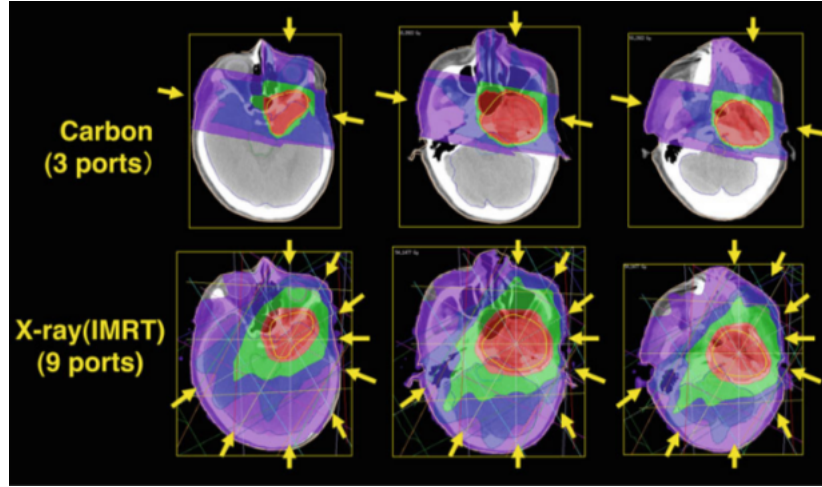


Figura 5.1: Confronto tra due piani di trattamento per lo stesso tumore: ioni carbonio (sopra), fotoni (sotto). Si noti come il carbonio, con soli tre campi, si conformi meglio alla forma del tumore e come esso risparmi i tessuti sani a differenza dei fotoni [17].

Per i protoni e per gli ioni pesanti vengono generalmente usate poche porte di entrata grazie alla loro ottima distribuzione dose-profondità (figura 5.1); quest'ultima permette lo sparing degli organi radiosensibili rispettando perfettamente i *dose constraints*<sup>b</sup>.

Dopo la definizione del target, la distribuzione di dose deve essere adattata al PTV (*planned treatment volume*), che dovrebbe idealmente coprire l'intera massa tumorale senza coinvolgere le strutture critiche [28].

Per calcolare il deposito di dose, inclusa l'esatta posizione del picco di Bragg in un tessuto eterogeneo, è necessario stabilire una relazione tra i dati della tomografia (CT numbers) e lo stopping power: solitamente il parametro che collega queste due quantità è il WEPL (*Water Equivalent Path Length*). Gli CT numbers, che vengono dati in unità Hounsfield (HU), sono definiti da

$$\text{CT number}(\vec{x}) = 1000 \frac{\mu(\vec{x}) - \mu_W}{\mu_W},$$

dove  $\mu(\vec{x})$ ,  $\mu_W$  denotano il coefficiente di attenuazione dei raggi X nel tessuto alla posizione  $\mu(\vec{x})$  e nell'acqua presa come mezzo di riferimento [28].

Tra WEPL e HU non c'è una relazione semplice, sebbene in un primo momento questa possa essere approssimata come lineare a tratti; studi condotti a GSI e a NIRS<sup>c</sup> concordano sul fatto che il range dei protoni nel corpo umano possa essere controllato

<sup>b</sup>Letteralmente, vincoli di dose. I danni deterministici da radiazione sono effetti a soglia, cioè non si verificano al di sotto di un determinato valore; conoscendo tali valori per i diversi organi si impongono questi come dosi biologiche da non superare nel trattamento.

<sup>c</sup>National Institute of Radiological Science, Giappone [23].



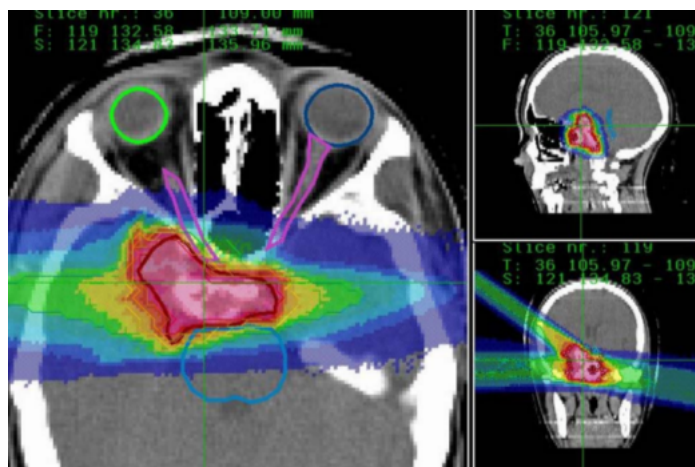


Figura 5.2: Piano di trattamento per un tumore alla base del cranio trattato a GSI. Si notino i dose constraints intorno al tronco cerebrale (in azzurro) e intorno ai nervi ottici (in rosa): il TP riesce a preservare perfettamente queste strutture critiche.

con un'incertezza minore del  $\pm 1.1\%$  nel tessuto molle e del  $\pm 1.8\%$  in quello osseo: ciò comporta, ad esempio, un'incertezza di 1 – 2 mm in un tipico trattamento di un paziente nella regione della testa e del collo [28].

## 5.2 Patologie attualmente trattate

Le neoplasie attualmente trattate con la IBT sono molte e diverse: qui verranno presentati i risultati ottenuti a NIRS con ioni carbonio che, come già visto, permettono di trattare tumori radioresistenti grazie alle loro caratteristiche radiobiologiche e, più in generale, tumori solidi di qualsiasi tipo con più precisione grazie alla ridotta larghezza del picco di Bragg (figura 3.8).

### 5.2.1 Tumori dell'occhio

La terapia con protoni per il melanoma uveale fu il primo trattamento ad essere stabilmente adottato nella storia dell'adroterapia e oggi i tumori all'occhio sono la neoplasia più trattata nei centri di IBT in tutto il mondo con ottimi risultati. Il *fall-off* laterale degli ioni carbonio è nettamente migliore di quello dei protoni e, grazie al loro alto LET, si possono trattare tumori più resistenti come il melanoma maligno [32].

In preparazione al trattamento il paziente viene immobilizzato da una maschera termoplastica in posizione supina e l'occhio viene "bloccato" chiedendo al paziente di fissare un LED luminoso (detto *gaze point*). Per quanto riguarda le procedure pre-trattamento si riportano le due operazioni fondamentali: si acquisisce un set di immagini CT, spesso

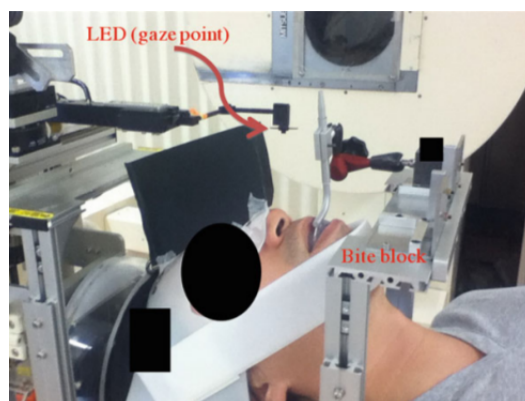


Figura 5.3: L'immobilizzazione del paziente e la fissazione dell'occhio per la CIRT (*Carbon-Ion Radio Therapy*) a NIRS. Il bite block è collegato al ponte con un grande magnete e il LED (che il paziente viene istruito a fissare) si può muovere nelle tre dimensioni.

al massimo 0.5 mm, nelle stesse condizioni del trattamento e si inseriscono dei marker in titanio sulla superficie esterna della sclera (l'operazione dura circa venti minuti) sia per la pianificazione del trattamento che per l'allineamento in sala.

I dati del NIRS dimostrano l'efficacia della CIRT: la percentuale di sopravvivenza a 5 anni è del 80.8% e ben il 93.1% dei pazienti non ha subito danni alla vista; inoltre nel 96.4% dei casi il tumore è retrocesso o si è mantenuto stabile.

### 5.2.2 Tumori del polmone

I polmoni sono due organi simmetrici, spugnosi, posti nel torace. La loro funzione è quella di trasferire l'ossigeno respirato al circolo sanguigno e di depurare il sangue dall'anidride carbonica prodotta dall'organismo. In dettaglio, l'aria entra nell'organismo attraverso naso e bocca, passa poi nella trachea, una struttura a forma di tubo che si divide in due rami, uno diretto al polmone destro e uno al polmone sinistro. Questi due rami principali si dividono in altri rami più piccoli chiamati bronchi che a loro volta si dividono in tubi ancora più piccoli, i bronchioli. Al termine dei bronchioli si trovano gli alveoli, una sorta di "sacchetti" nei quali avviene lo scambio di ossigeno con il sangue: grazie ai moltissimi capillari presenti negli alveoli infatti, l'ossigeno introdotto con la respirazione entra nel circolo sanguigno e può raggiungere tutte le cellule, mentre l'anidride carbonica prodotta dalle cellule entra negli alveoli e viene espulsa con l'espirazione [1].

Il tumore del polmone, che si può sviluppare nelle cellule che costituiscono bronchi, bronchioli e alveoli può costituire una massa che ostruisce il corretto flusso dell'aria, oppure provocare emorragie polmonari o bronchiali. Non esiste un solo tipo di tumore al polmone, bensì diverse tipologie di malattia a seconda del tessuto polmonare interessato;

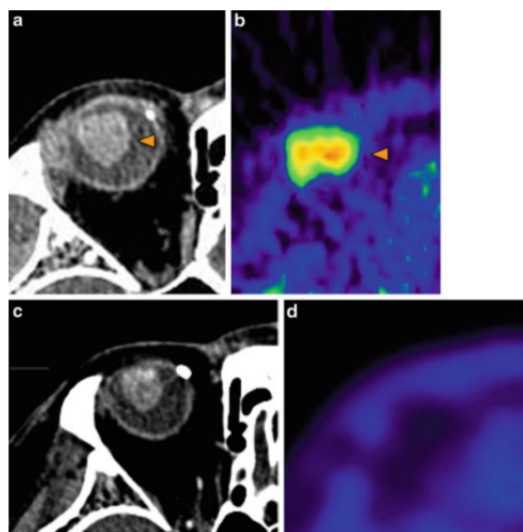


Figura 5.4: Immagine CT (a) e PET (b) prima del trattamento del melanoma uveale. Immagine CT (c) e PET (d) un anno dopo la fine della CIRT. [32].

inoltre il polmone può rappresentare la sede di metastasi provenienti da altri tipi di cancro (per esempio quello della mammella) [1].

Dal punto di vista clinico si è soliti distinguere due tipologie principali di tumore del polmone che insieme rappresentano oltre il 95% di tutte le neoplasie che colpiscono questi organi: il tumore polmonare a piccole cellule (detto anche microcitoma, 10 – 15%) e il tumore polmonare non a piccole cellule (in breve NSCLC<sup>d</sup>, il restante 85% circa), entrambi originati dal tessuto epiteliale che riveste le strutture polmonari [1].

I pazienti con un NSCLC vengono classificati in due gruppi per la radioterapia: il primo gruppo comprende i pazienti con invasione della parete toracica e/o dei linfonodi del mediastino; il secondo gruppo include i pazienti con un tumore ancora allo stato iniziale (T1 o T2)<sup>e</sup>, localizzato perifericamente senza evidenze di metastasi ai linfonodi.

L'asportazione chirurgica ha giocato un ruolo centrale nel trattamento dei pazienti del secondo gruppo e può garantire una sopravvivenza a 5 anni e un controllo locale a 5 anni rispettivamente del 60% e > 80%. Tuttavia, sebbene la chirurgia sia la prima soluzione proposta a molti pazienti, essa può portare a malattie polmonari e cardiovascolari secondarie; nemmeno la radioterapia è riuscita a sostituire l'intervento chirurgico: essa

<sup>d</sup>*Non-Small Cell Lung Cancer*

<sup>e</sup>Nel sistema internazionale di classificazione dell'evoluzione di un tumore si considerano tre parametri: dimensioni del tumore primitivo (T), coinvolgimento dei linfonodi regionali adiacenti al tumore (N) e presenza di metastasi a distanza (M). In base alle dimensioni si distinguono cinque gradi, a partire da T0 a T4. Per quanto riguarda i linfonodi, si definisce N0 una condizione in cui i linfonodi regionali non sono interessati, e con una sigla crescente da N1 a N3 il progressivo coinvolgimento di un maggior numero di stazioni linfonodali. La presenza di metastasi viene connotata dall'indicazione M1, mentre M0 indica la loro assenza.

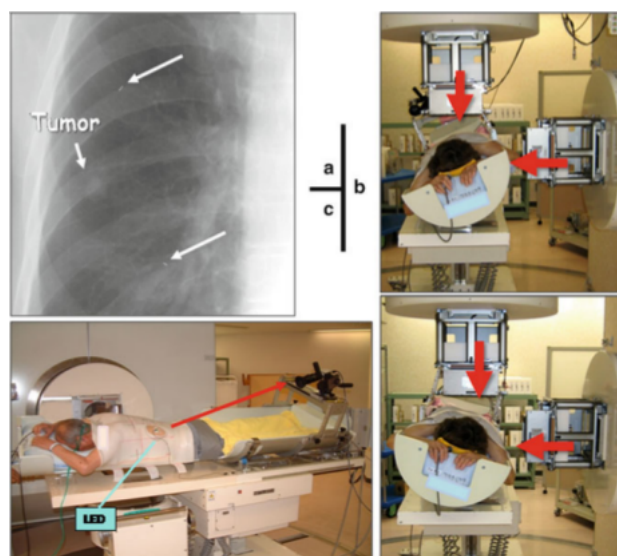


Figura 5.5: Il sistema di trattamento. L'alone di un NSCLC e i marker in iridio sono visibili in figura (a); in figura (b) le quattro direzioni del fascio sono indicate dalle frecce; in figura (c) è mostrata un'irradiazione con il gating, sono visibili la camera e il LED [34].

infatti non registra una buona capacità di controllo locale e la sopravvivenza a 5 anni si ferma solamente al 30% [34].

Tra il 1994 e il 1999 al NIRS iniziarono i primi studi per trattare i tumori del polmone con la CIRT: i risultati furono molto incoraggianti e riportavano percentuali di successo nettamente maggiori rispetto alle tecniche tradizionali. Le procedure pre-trattamento sono le stesse della precedente sottosezione, imaging CT, PET e inserimento di piccoli marker in iridio per verificare la posizione del paziente durante il trattamento (questi marker sono visibili anche alle normali radiografie che vengono effettuate poco prima dell'irradiazione, figura 5.5).

L'immobilizzazione è una parte fondamentale durante il trattamento dei tumori del polmone; inoltre viene utilizzato il già citato *gating* (vedi 4.1.3): le immagini CT vengono prese in sincronia con la respirazione. Poiché lo spostamento del tumore è generalmente minimo alla fine della fase espiratoria, si preferisce irradiare sempre in tale momento del ciclo respiratorio. Per monitorare il respiro si usa un position-sensitive detector (PSD), come una videocamera, e un LED infrarosso: quest'ultimo viene attaccato sulla cassa toracica del paziente e la sua luce viene seguita dal PSD (figura 5.5); l'intera preparazione non dura più di 30 secondi [34].

Il controllo locale per tutti i pazienti trattati è risultato essere del 91.5% mentre la sopravvivenza a 5 anni per tumori T1 e T2 è rispettivamente del 96.3% e del 84.7%. Nei casi di trattamenti *single fraction* (l'intera dose viene rilasciata in una sola frazione, figura 5.6), il controllo a 3 anni è risultato essere del 83.1% mentre la sopravvivenza a 5

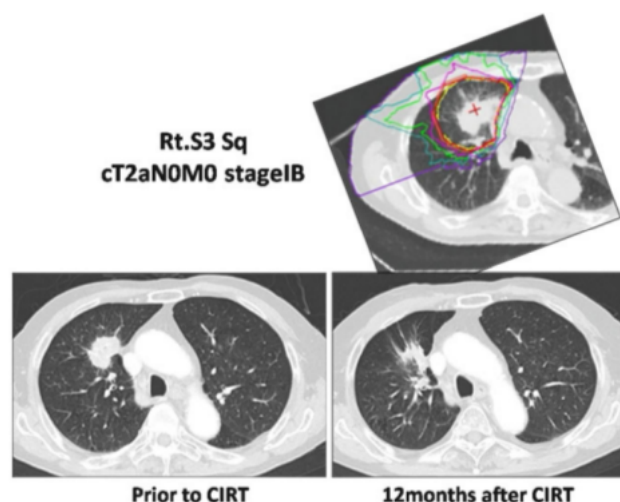


Figura 5.6: Immagini CT del piano di trattamento single fraction, del tumore prima e dopo l'irradiazione [34].

anni ha segnato un ottimo 75.5% senza alcuna comparsa di patologie secondarie.

### 5.2.3 Tumori del fegato

Il fegato è il più grande organo del corpo; è situato nella parte destra dell'addome ed è diviso in due lobi, uno destro, più grande, e uno sinistro. Il fegato è fondamentale per il mantenimento di uno stato di buona salute: rimuove le sostanze di scarto dal sangue e produce la bile e molti enzimi necessari alla digestione. È irrorato da due grossi vasi: l'arteria epatica e la vena porta. Il tumore del fegato è provocato dalla proliferazione incontrollata di cellule all'interno dell'organo.

I tumori primari del fegato (cioè quelli nati nell'organo e non provocati da cellule staccatesi da altri tumori e migrate fino al fegato, le cosiddette metastasi) hanno per lo più inizio dalle cellule interne dell'organo, chiamate epatociti. In questo caso si parla di carcinoma epatocellulare o HCC (*Hepatocellular carcinoma*); questi tumori tendono a diffondersi alle ossa e ai polmoni. Più spesso, tuttavia, le neoplasie che colpiscono il fegato sono secondarie, cioè derivano da tumori che nascono altrove (per esempio nel colon, nella mammella o nel polmone) [1].

Le terapie standard per un HCC sono l'epatectomia (cioè l'asportazione chirurgica della massa tumorale) e la TAE<sup>f</sup>. Tuttavia entrambe le procedure hanno pro e contro: l'epatectomia assicura la rimozione delle cellule tumorali ma nel contempo è anche causa di forte stress per il fegato e per l'intero organismo; la TAE è clinicamente utile ed

<sup>f</sup>*Trans-catheter Arterial Embolization*. Con questa operazione chirurgica poco invasiva si cerca di recidere i vasi sanguigni che alimentano il tumore.

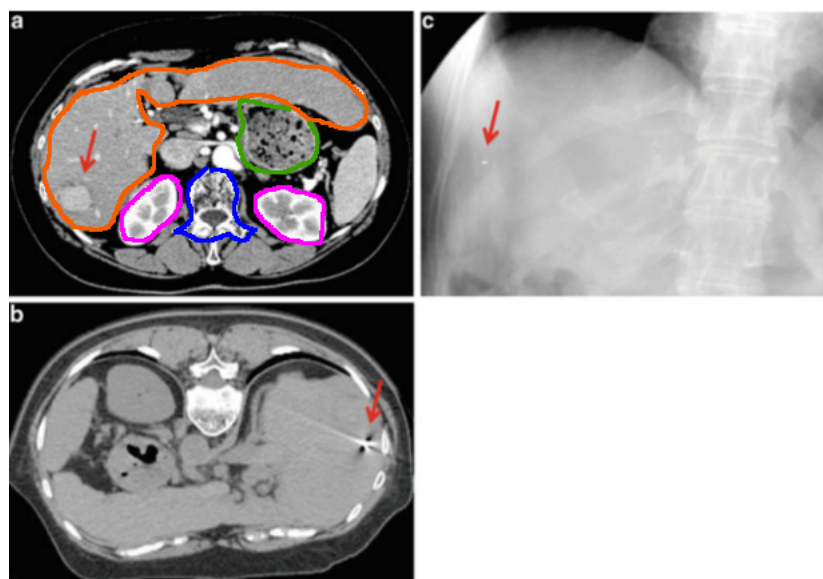


Figura 5.7: Immagini di un paziente con HCC 5.5 cm nel settore posteriore destro del fegato. (a) Immagine CT prima del trattamento. Si possono vedere il fegato (arancione), lo stomaco (verde), la vertebra (blu) e i reni (rosa). (b) Immagine CT per il piano di trattamento: la freccia mostra il marker impiantato nel fegato. (c) Immagine a raggi X. Si vede il marker indicato dalla freccia [35].

è mini-invasiva, ma i suoi effetti sono abbastanza limitati [35]. La vicinanza agli altri organi lascia poco spazio anche alla radioterapia convenzionale poiché, a causa dell'andamento dose-profondità dei fotoni, si andrebbero ad irradiare tutti gli organi della cavità addominale.

Come già visto anche per il melanoma uveale e per il NSCLC, prima di iniziare il trattamento vengono impiantati uno o due marker di iridio vicino al tumore con l'ausilio di un'ecografia; questi marker sono visibili anche con due radiografie ortogonali. Ai pazienti viene proibito di mangiare e di bere sia prima dell'imaging CT che prima del trattamento; infatti la posizione del fegato può variare a seconda del volume occupato dallo stomaco.

Al NIRS, nel periodo aprile 2003-agosto 2012, sono stati trattati 133 pazienti con HCC dividendo la dose in sole due frazioni: non si sono verificati decessi riconducibili al trattamento ipofrazionato. I controlli locali ad un anno e a tre anni per i pazienti a cui era stata somministrata una dose maggiore sono stati rispettivamente del 98% e del 73%; sempre riguardo a tale gruppo di pazienti, la sopravvivenza a uno e a tre anni è risultata essere rispettivamente del 95% e del 71% [35].

### 5.2.4 Tumori del pancreas

Il pancreas è un organo a forma di pera situato in profondità nell'addome, tra lo stomaco e la colonna vertebrale. È suddiviso in tre parti: la più grande viene chiamata testa, quella mediana corpo e la parte più sottile è denominata coda. Il pancreas produce diversi ormoni molto importanti tra i quali l'insulina, che regola il livello degli zuccheri nel sangue, e vari enzimi che consentono la digestione da parte dell'intestino. Questi sono trasportati da appositi dotti attraverso il pancreas e poi nei dotti biliari, che li veicolano all'intestino. Il tumore del pancreas si manifesta quando alcune cellule, nella maggior parte dei casi nella sezione della testa, si moltiplicano senza più controllo [1].

Secondo il NIRS, in Giappone più di 26000 persone muoiono a causa di tumori del pancreas ogni anno e questo numero tende a crescere. Questa neoplasia è una delle più aggressive data la sua capacità di indurre metastasi; inoltre essa non dà sintomi se non in uno stadio ormai avanzato. L'asportazione chirurgica completa è l'unico trattamento curativo: tuttavia solo un paziente su cinque può davvero trarne beneficio, cioè soltanto i pazienti affetti da un tumore ancora allo stadio iniziale e senza metastasi. Nonostante la resezione la malattia spesso ritorna e la sopravvivenza a 5 anni crolla a percentuali minori del 20%. Laddove non sia praticabile l'opzione chirurgica, chemioterapia e radioterapia sono i trattamenti standard: tuttavia, anche in questo caso, il controllo locale è davvero basso poiché i tumori al pancreas presentano vaste zone ipossiche e, pertanto, risultano essere 2-3 volte più resistenti alle radiazioni [33].

Come descritto nella Sezione 3.4, l'utilizzo di ioni più pesanti dell'idrogeno, ad esempio gli ioni carbonio, può migliorare di molto i risultati grazie alla loro azione diretta. Tuttavia è necessaria molta attenzione ed un'ottima pianificazione del trattamento, data la presenza di molti organi vitali adiacenti al pancreas.

Come nel caso degli altri tumori, il paziente viene immobilizzato sia per la CT sia durante il trattamento e le immagini vengono acquisite in sincronia con la respirazione: l'effetto del movimento respiratorio per un tumore nella zona pelvica usando un fascio verticale è minore di quello che si ha con un fascio orizzontale. I maggiori organi a rischio durante tale trattamento sono lo stomaco, il duodeno, l'intestino, i reni e il midollo spinale; essendo particolarmente importante evitare che il tratto digestivo assorba un'alta dose di radiazione, i *dose constraints* si fissano all'83% della dose prescritta [33].

Combinando insieme CIRT e asportazione chirurgica si sono ottenuti ottimi risultati: lo studio, condotto a NIRS tra il 2003 e il 2010, ha mostrato come con questa procedura si riescano ad ottenere un controllo locale a 5 anni e una sopravvivenza a 5 anni rispettivamente del 100% e del 52%. Normalmente la sopravvivenza dopo il trattamento di un tumore al pancreas non supera il 20 – 30%.



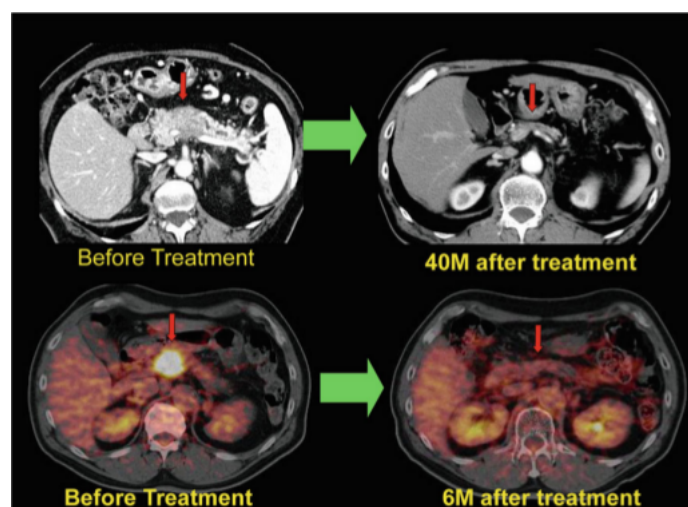


Figura 5.8: Immagini CT-PET di un uomo di 66 anni con un tumore al pancreas. Egli ricevette una dose totale di  $50.4\text{ GyE}$  in 12 frazioni di CIRT. Sia la CT dopo 40 mesi che la captazione del radiofarmaco PET dopo 6 mesi dal trattamento dimostrano la scomparsa del tumore.

### 5.2.5 Tumori della prostata

La prostata è una ghiandola presente solo negli uomini, posizionata di fronte al retto e che produce una parte del liquido seminale rilasciato durante l'eiaculazione. In condizioni normali ha le dimensioni di una noce ma con il passare degli anni, o a causa di alcune patologie, può ingrossarsi fino a dare disturbi soprattutto di tipo urinario. Questa ghiandola è molto sensibile all'azione degli ormoni, in particolare di quelli maschili, come il testosterone, che ne influenzano la crescita. Il tumore della prostata ha origine proprio dalle cellule presenti all'interno della ghiandola che cominciano a crescere in maniera incontrollata.

Nella prostata sono presenti diversi tipi di cellule, ciascuna delle quali può trasformarsi e diventare cancerosa, ma quasi tutti i tumori prostatici diagnosticati originano dalle cellule della ghiandola e sono di conseguenza chiamati adenocarcinomi (come tutti i tumori che hanno origine dalle cellule di una ghiandola). Oltre all'adenocarcinoma, nella prostata si possono trovare in rari casi anche sarcomi, carcinomi a piccole cellule e carcinomi a cellule di transizione [1].

Il tumore della prostata è uno dei tumori più diffusi nella popolazione maschile e rappresenta circa il 15% di tutti i tumori diagnosticati nell'uomo: le stime, relative all'anno 2012, parlano di 36300 nuovi casi l'anno in Italia, ma il rischio che la malattia abbia un esito nefasto non è particolarmente elevato, soprattutto se si interviene in tempo. Lo dimostrano anche i dati relativi al numero di persone ancora vive dopo cinque anni dalla diagnosi — in media oltre il 70% — una percentuale tra le più elevate tra i tumori, soprattutto se si tiene conto dell'età avanzata dei pazienti e quindi delle



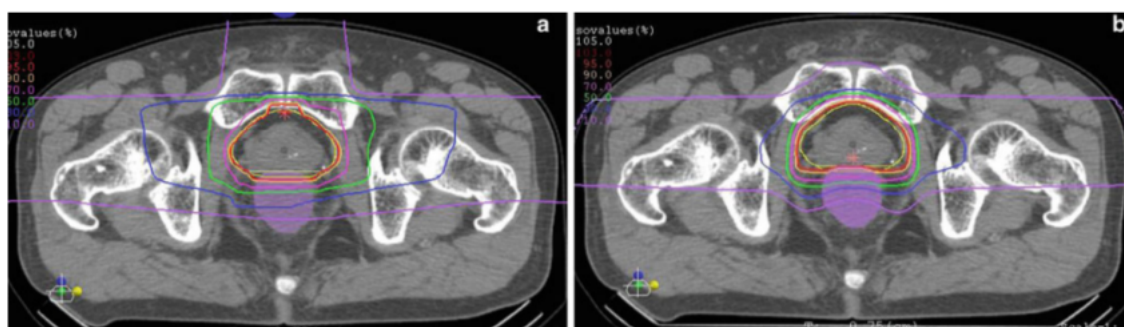


Figura 5.9: A sinistra: piano di trattamento con fascio passivo con tre porte. A destra: piano di trattamento con active scanning con due porte. Si nota come la dose assorbita dall'anca sia notevolmente ridotta con il fascio attivo rispetto a quello passivo [31].

altre possibili cause di morte. Stando ai dati più recenti, nel corso della propria vita un uomo su 16 nel nostro Paese sviluppa un tumore della prostata.

Il paziente, in posizione supina, viene immobilizzato mediante l'utilizzo di appositi apparecchi per le gambe e di una fascia termoplastica per la fascia pelvica. Gli effetti della respirazione sul movimento della prostata sono stati valutati sulla base delle immagini CT in diversi istanti: da queste è emerso che, con l'ausilio degli strumenti descritti, lo spostamento della prostata durante il ciclo respiratorio è trascurabile e pertanto non si è reso necessario l'utilizzo del gating come nel caso di altri tumori [31].

Quando l'irradiazione entra dalla parte anteriore dell'addome, la vescica viene riempita con un volume noto di acqua sterilizzata sia durante l'imaging che durante ogni sessione del trattamento; tuttavia, quando i campi applicati sono tutti laterali, questa operazione non è necessaria.

Fino a febbraio 2013, 1733 pazienti sono stati trattati con CIRT per tumori della prostata: le percentuali di sopravvivenza a 5 e a 10 anni sono risultate essere rispettivamente 95.1% e 79.6%; degli 87 pazienti deceduti solo 18 sono morti a causa del tumore. I controlli locali a 5 e a 10 anni hanno registrato degli ottimi risultati, rispettivamente 90.7% e 83% [31].

Inoltre dal 2011, l'introduzione di un *active scanning system* ha permesso di migliorare notevolmente le distribuzioni di dose e ha reso obsoleto il riempimento della vescica con acqua sterilizzata.

## 5.3 Probabili patologie candidate

Nel 2010 l'Eurostat ha certificato che i tumori, in particolare al polmone e ai bronchi, sono la seconda causa di morte in Europa mentre al primo posto ci sono le malattie cardiovascolari. L'adroterapia sembra promettere un grande aiuto per il trattamento di queste patologie, in particolare dell'aritmia cardiaca.

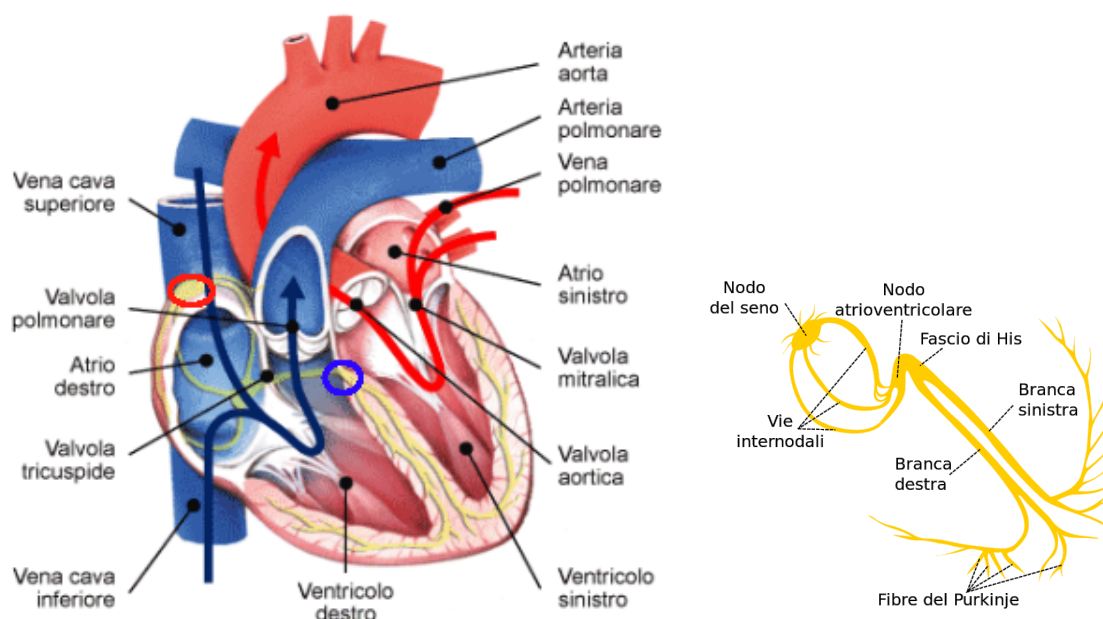


Figura 5.10: A sinistra: schema del funzionamento cardiaco. Il nodo senoatriale (NSA) e il nodo atrio-ventricolare (NAV) sono segnalati rispettivamente dalle ellissi rossa e blu. A destra: sistema di conduzione del cuore.

L'aritmia è un disturbo del ritmo cardiaco o della frequenza cardiaca (cioè del numero di battiti al minuto); il cuore può cioè battere troppo velocemente (tachicardia) o troppo lentamente (bradicardia) o con un ritmo completamente irregolare (ad esempio a causa di una fibrillazione atriale). La maggior parte delle aritmie sono innocue ma a volte possono impedire al cuore di riempirsi adeguatamente e di svolgere la sua funzione di pompa del sangue in circolo; questo può arrecare gravi danni a diversi organi (ad esempio cervello, cuore, reni) [27].

Il cuore ha un suo sistema elettrico interno, attraverso il quale viaggiano gli impulsi per far contrarre le fibre muscolari; le cellule che compongono questo sistema elettrico sono le stesse che controllano il ritmo e la velocità dei battiti cardiaci. L'impulso ha origine nel nodo senoatriale (NSA), situato tra la vena cava superiore e l'atrio destro (figura 5.10); da qui il segnale elettrico si propaga al resto dell'atrio destro e al vicino atrio sinistro. Dagli atri il segnale passa ai ventricoli attraverso il nodo atrio-ventricolare (NAV), che si trova al confine tra atri e ventricoli. Qui il circuito elettrico si divide in due rami, la branca destra e la branca sinistra che portano il segnale ai ventricoli; l'aritmia può nascere per l'alterazione di una qualunque parte di questo circuito [27].

L'opzione chirurgica per la cura dell'aritmia è l'ablazione transcatetere: l'intervento si pratica introducendo un catetere in una vena giugulare o femorale; una volta arrivato nel cuore, il catetere viene posizionato in diversi punti del muscolo cardiaco per studiare

la conduzione elettrica rilevando così eventuali aritmie. Successivamente la punta del catetere viene riscaldata per effetto Joule e con essa si induce fibrosi nell'area di tessuto miocardico responsabile dell'innescò e del mantenimento dell'aritmia (una fibrosi nel sistema di conduzione del cuore ha lo stesso effetto di un elemento con impedenza infinita in un circuito elettrico). Tuttavia l'ablazione transcatetere non è priva di rischi quali perforazioni o tamponamenti cardiaci<sup>g</sup>.

In uno studio [11] condotto a GSI, diciotto maiali sono stati sorteggiati per l'irradiazione del NAV e della giunzione atrio sinistro-vena polmonare dopo aver impiantato loro dei pacemaker. Il piano di trattamento è stato sviluppato con l'ausilio del *cardiac gating*, un metodo che sostituisce nel gating precedentemente trattato il battito cardiaco al movimento respiratorio; ogni sessione del trattamento è stata monitorata con la *in-beam* PET trattata nella Sezione 4.4. Dai controlli effettuati dopo quattro e sei mesi sono emerse fibrosi proprio nelle aree selezionate come target per la terapia; non è stato invece osservato alcun danno alle strutture critiche adiacenti al muscolo cardiaco come l'esofago, l'aorta e la trachea. In conclusione questo studio ha mostrato la praticabilità di un'ablazione non invasiva usando fasci di ioni carbonio con active scanning.

---

<sup>g</sup>Per tamponamento cardiaco in campo medico, si intende l'accumulo di liquido o sangue all'interno della cavità pericardica. Quest'anomalia comporta un'interferenza con il ritorno del sangue venoso verso il cuore; il tamponamento cardiaco è caratterizzato da un continuo di eventi emodinamici che può evolvere verso il collasso cardiocircolatorio.



# Conclusioni

Nonostante il rapporto costo-beneficio dell'adroterapia rimanga ancora oggi uno dei temi più caldi, il numero dei pazienti trattati con la IBT sta crescendo rapidamente di anno in anno. I risultati ottenuti finora dimostrano che il particolare profilo dose-profondità delle particelle cariche pesanti porta notevoli vantaggi alla terapia; inoltre le caratteristiche radiobiologiche degli ioni più pesanti (ad esempio il carbonio) permettono di trattare con successo anche i tumori ipossici resistenti alle normali terapie.

L'adroterapia si è rivelata particolarmente efficace contro quei tipi di neoplasie che si sviluppano vicino alle strutture critiche del nostro organismo: la bassa dose nel canale di entrata e il picco di Bragg consentono di trasportare la dose con precisione millimetrica risparmiando i cosiddetti organi a rischio. Ciò è particolarmente importante nel trattamento di tumori pediatrici, dove altrimenti la probabilità di provocare danni biologici sarebbe estremamente alta.

I due ostacoli più grandi ad una diffusione più ampia dell'adroterapia sono certamente lo spazio ed il costo necessari anche se questi trattamenti costeranno sempre meno grazie alle future innovazioni tecnologiche. Mentre i centri di protonterapia nel mondo sono ormai quasi cinquanta, la terapia con ioni carbonio è presente in meno di dieci strutture, una delle quali a Pavia (CNAO); le problematiche che sorgono in un trattamento con ioni carbonio sono molteplici, in particolare l'alto costo della macchina acceleratrice (attualmente sincrotroni) e la difficoltà di introdurre teste rotanti per l'irradiazione (*gantries*) a causa della grande rigidità magnetica di tali fasci terapeutici.

La sezione INFN di Bologna e il DIFA negli ultimi tempi hanno manifestato particolare interesse per l'adroterapia: vi è infatti la volontà di studiare la praticabilità di un progetto pilota in campo adroterapico con la collaborazione di altre sezioni INFN e di partners nazionali ed internazionali. Il modello a cui si fa riferimento è proprio la fondazione CNAO, un consorzio di cui fanno parte università italiane e non, aziende ospedaliere, istituti di ricerca e aziende di tutta Europa.



# Bibliografia

- [1] AIRC. *Sito web AIRC*. 2015. URL: <http://www.airc.it/tumori/tumore.asp>.
- [2] U. Amaldi. *Particle accelerators: from Big Bang Physics to Hadron Therapy*. Springer, 2015.
- [3] U. Amaldi, S. Braccini et al. «Accelerators for hadrontherapy: From Lawrence cyclotrons to linacs». In: *Nuc.Inst.Meth.Phys.Res.A* 620 (apr. 2010).
- [4] M. Beyzadeoglu, G. Ozyigit e C. Ebruli. *Basic Radiation Oncology*. Berlin: Springer, 2010. Cap. 2.
- [5] S. Braccini. «Particle Accelerators and Detectors for medical Diagnostics and Therapy». Tesi per l'abilitazione all'insegnamento alla Facoltà di Scienze naturali dell'Università di Berna. 2013.
- [6] M. Bravin. «Caratterizzazione di sensori innovativi al silicio per applicazioni dosimetriche in adroterapia». Tesi di Laurea Magistrale in Fisica alla Università degli Studi di Torino. 2014–2015.
- [7] CNAO. *Sito web CNAO*. 2015. URL: <http://www.fondazionecnao.it/it/>.
- [8] G. Cuttone. «Dosimetry Techniques for Ion Beams». In: *Ion Beam Therapy*. A cura di U. Linz. Springer, 2011. Cap. 26.
- [9] DE.TEC.TOR. *Sito web DEvices and TEChnologies TORino, spin-off company dell'Università di Torino*. 2015. URL: <http://www.detector-med.com/>.
- [10] F. Fiedler, D. Kunath et al. «Online Irradiation Control by Means of PET». In: *Ion Beam Therapy*. A cura di U. Linz. Springer, 2011. Cap. 31.
- [11] C. Graeff, M. Durante e H.I. Lehmann. «Catheter-Free Arrhythmia Ablation Using Scanned Carbon Ion Beams in a Porcine Model». In: *Proceedings 54<sup>th</sup> Annual Meeting for the Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG)*. 2015.
- [12] IBA group. *Sito web IBA*. 2015. URL: <http://www.iba-protontherapy.com/why-iba>.
- [13] GSI. *Sito web GSI*. 2015. URL: [https://www.gsi.de/en/start/forschung/forschung\\_bei\\_gsi\\_ein\\_ueberblick/ionenstrahlen\\_im\\_kampf\\_gegen\\_krebs.htm?nr=805](https://www.gsi.de/en/start/forschung/forschung_bei_gsi_ein_ueberblick/ionenstrahlen_im_kampf_gegen_krebs.htm?nr=805).

- 
- [14] HIT. *Tour virtuale della gantry a HIT*. 2015. URL: <http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/index.php?id=129266&L=1>.
- [15] O. Jäkel. «Treatment Planning for Ion Beam Therapy». In: *Ion Beam Therapy*. A cura di U. Linz. Springer, 2011. Cap. 30.
- [16] Y. Jongen. «Commercial Ion Beam Therapy System». In: *Ion Beam Therapy*. A cura di U. Linz. Springer, 2011. Cap. 22.
- [17] T. Kamada. «The Characteristics of Carbon-Ion Radiotherapy». In: *Carbon-Ion Radiotherapy*. A cura di H. Tsujii, T. Kamada, Shirai T. et al. Springer, 2014. Cap. 2.
- [18] A.C. Kraan et al. «Online monitoring for proton therapy: A real-time procedure using a planar PET system». In: *Nuc.Inst.Meth.Phys.Res.A* 786 (mar. 2015).
- [19] BNL NASA Space Radiation Laboratory. *Sito web BNL*. 2015. URL: <https://www.bnl.gov/nsrl/userguide/bragg-curves-and-peaks.php>.
- [20] W.R. Leo. *Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments*. Berlin: Springer, 1987.
- [21] U. Linz. «Physical and Biological Rationale for Using Ions in Therapy». In: *Ion Beam Therapy*. A cura di U. Linz. Springer, 2011. Cap. 4.
- [22] J.S. Loeffler e M. Durante. «Charged particle therapy—optimization, challenges and future directions». In: *Nat.Rev.Clin.Oncol.* 10.7 (lug. 2013).
- [23] NIRS. *Sito web NIRS*. 2015. URL: <http://www.nirs.go.jp/ENG/index.shtml>.
- [24] E. Pedroni. «All-in-One: An Attempt to Integrate the Full Potential of Proton Pencil Beam Scanning in a New Gantry System». In: *Ion Beam Therapy*. A cura di U. Linz. Springer, 2011. Cap. 24.
- [25] PSI. *Sito web PSI*. 2015. URL: <http://www.psi.ch/protontherapy/center-for-proton-therapy-cpt>.
- [26] Particle Therapy Co-Operative Group PTCOG. *Sito web PTCOG*. 2015. URL: <http://ptcog.ch/>.
- [27] Ministero della Salute. *Sito web Ministero della Salute*. 2015. URL: [http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1\\_5.jsp?lingua=italiano&id=72&area=Malattie\\_cardiovascolari](http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=72&area=Malattie_cardiovascolari).
- [28] D. Schardt, T. Elsässer et al. «Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits». In: *Rev.Mod.Phys* 82 (2010).
- [29] J.M. Slater. «From X-rays to Ion Beams: A Short History of Radiation Therapy». In: *Ion Beam Therapy*. A cura di U. Linz. Springer, 2011. Cap. 1.
- [30] N. Suntharalingam, E.B. Podgorsak e J.H. Hendry. *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. 2005. Cap. 14.



- 
- [31] H. Tsuji, H. Ishikawa e T. Nomiya. «Prostate Cancer». In: *Carbon-Ion Radiotherapy*. A cura di H. Tsujii, T. Kamada, Shirai T. et al. Springer, 2014. Cap. 27.
  - [32] H. Tsujii. «Uveal Melanoma». In: *Carbon-Ion Radiotherapy*. A cura di H. Tsujii, T. Kamada, Shirai T. et al. Springer, 2014. Cap. 19.
  - [33] S. Yamada, K. Terashima et al. «Pancreatic Cancer». In: *Carbon-Ion Radiotherapy*. A cura di H. Tsujii, T. Kamada, Shirai T. et al. Springer, 2014. Cap. 26.
  - [34] N. Yamamoto e M. Nakajima. «Lung Cancer». In: *Carbon-Ion Radiotherapy*. A cura di H. Tsujii, T. Kamada, Shirai T. et al. Springer, 2014. Cap. 21.
  - [35] S. Yasuda. «Liver Cancer». In: *Carbon-Ion Radiotherapy*. A cura di H. Tsujii, T. Kamada, Shirai T. et al. Springer, 2014. Cap. 25.